

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 63-057588
 (43) Date of publication of application : 12.03.1988

ABSTRACT FOR
 JP 3- 72227

(51) Int.Cl.

C07D491/10
 A61K 31/395
 C07D495/10
 // (C07D495/10
 C07D235:00
 C07D333:00)

(21) Application number : 61-199924

(22) Date of filing : 28.08.1986

(71) Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

(72) Inventor : KURONO MASATSUNE
 KONDO YASUAKI
 YAMAGUCHI TAKUJI
 USUI TOSHINAO
 TERADA TADASHI
 ASANO KYOICHI
 MIZUNO KUNIHARU
 MATSUBARA AKIRA
 KATO NORIAKI
 SAWAI KIICHI

(54) HYDANTOIN DERIVATIVE, SALT AND, PRODUCTION THEREOF AND PREVENTING AND TREATING, AGENT FOR DIABETIC COMPLICATION

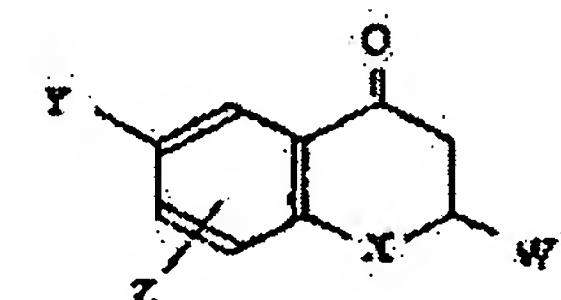
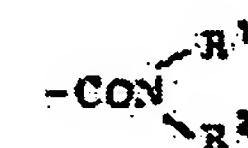
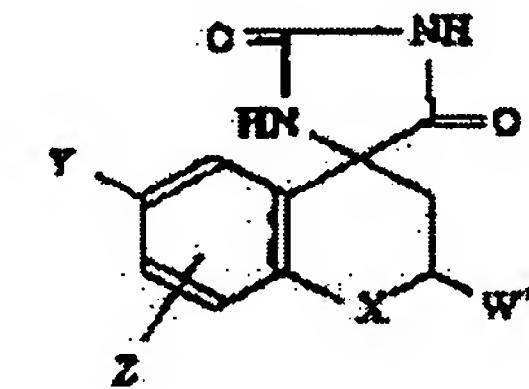
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A racemic or optically active compound expressed by formula I [W' is halogenomethyl, 1H-tetrazol-5-yl, -COOR[R is H, alkyl, -(CH₂CH₂O)_nCH₃ (n is 1W113) or substituted phenyl], formula II (R₁ and R₂ are R etc.), -CH₂OR₃ (R₃ is H or alkyl) etc; X is O or S; Y and Z are H, halogen, alkyl, alkoxy or alkylmercapto].

EXAMPLE: dl-6-Fluoro-2,3-dihydro-2',5'-dioxo-spiro[4H-1-benzopyran-4,4'-imidazo lidine]-2-carboxamide.

USE: A preventing and treating agent for diabetic complication.

PREPARATION: A compound expressed by formula III is reacted with a metal cyanide and ammonium carbonate.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 特許公報 (B2)

平3-72227

⑬ Int. Cl. 5

C 07 D 491/10
A 61 K 31/415
C 12 N 9/99

識別記号

ADP
AED

庁内整理番号

7019-4C
7475-4C
7475-4C

⑭⑮公告 平成3年(1991)11月18日

発明の数 2 (全15頁)

⑯ 発明の名称

ヒダントイン誘導体、その塩並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

⑰ 特願 昭61-199924

⑯ 公開 昭63-57588

⑱ 出願 昭61(1986)8月28日

⑯ 昭63(1988)3月12日

⑲ 発明者

黒野 昌庸

三重県員弁郡東員町笹尾西3丁目6-7

⑲ 発明者

近藤 保昭

愛知県春日井市篠木町5丁目56

⑲ 発明者

山口 卓治

三重県桑名市大字東方174-1

⑲ 発明者

白井 敏直

岐阜県岐阜市南鶴5丁目45

⑲ 発明者

寺田 直史

愛知県名古屋市東区白壁4丁目47

⑲ 発明者

浅野 恭一

愛知県名古屋市守山区守山北山39-95

⑲ 発明者

水野 邦治

愛知県丹羽郡大口町大字小口字馬場53

⑲ 発明者

松原 旭

愛知県尾張旭市北山町北山126

⑲ 発明者

加藤 憲明

愛知県春日井市下条町1212-1

⑲ 発明者

澤井 喜一

千葉県船橋市二宮1-36-14

⑲ 出願人

株式会社 三和化学研究所

愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

⑳ 代理人

弁理士 佐々木 功

㉑ 審査官

佐野 整博

㉒ 参考文献

特開 昭58-213717 (JP, A)

特開 昭57-45185 (JP, A)

特開 昭53-53653 (JP, A)

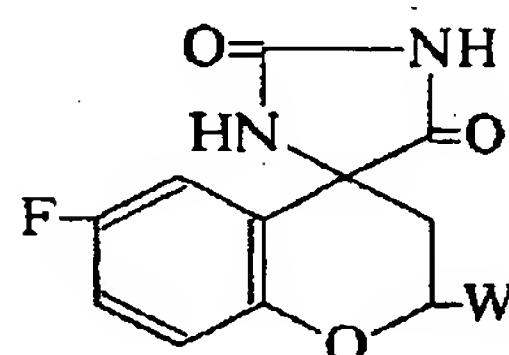
特開 昭53-144575 (JP, A)

1

2

㉓ 特許請求の範囲

1 式



(式中、Wはクロロメチル基、プロモメチル基、ヒドロキシメチル基又はカルバモイル基を意味する)

にて示される光学活性型ヒダントイン誘導体及び上記の式中においてWがプロモメチル基、フルオロメチル基又はアミノメチル基を意味するラセミ

型ヒダントイン誘導体並びにこれらの塩。

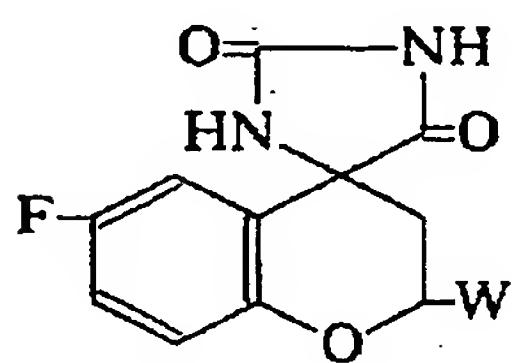
2 下記の化合物、即ち

- a) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、
- b) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン、
- c) d-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン、

- d) dl-2-プロモメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、
e) d-2-プロモメチル-6-フルオロー 5
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、
f) dl-6-フルオロー-2-フルオロメチル-
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ 10
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、
g) dl-2-アミノメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ 15
オン

から選ばれた化合物であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の化合物及びその塩。

3 式



(式中、Wはクロロメチル基、プロモメチル基、ヒドロキシメチル基又はカルバモイル基を意味する)

にて示される光学活性型ヒダントイン誘導体及び上記の式中においてWがプロモメチル基、フルオロメチル基又はアミノメチル基を意味するラセミ型ヒダントイン誘導体並びにこれらの塩の内の少なくとも1種を有効成分としていることを特徴とする、糖尿病合併症の予防及び治療剤。

4 有効成分が

- a) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-
2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾビ
ラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボ
キサミド、
b) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2
-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベン
ゾビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-
ジオン、
c) d-2-クロロメチル-6-フルオロー-

2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

- d) dl-2-プロモメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

- e) d-2-プロモメチル-6-フルオロー 5
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

- f) dl-6-フルオロー-2-フルオロメチル-
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ 10
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

- g) dl-2-アミノメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ 15
オン

20 h) これらの塩

の少なくとも1種であることを特徴とする、特許請求の範囲第3項に記載の糖尿病合併症の予防及び治療剤。

発明の詳細な説明

25 (産業上の利用分野)

本発明はヒダントイン誘導体、その塩並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤に係る。

(従来の技術)

30 糖尿病の治療に関しては従来から種々の研究が精力的になされてきており、その結果経口投与剤としてスルホニルウレア剤、メゾ修酸塩剤、グアニジン誘導体製剤等が開発され、臨床治療に利用されるに至っているが、これらは過血糖に対する対症療法剤に過ぎない。更に、糖尿病に関しては、特殊な慢性的合併症例えば糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等の難治性疾患が発生する場合がある。

35 糖尿病に伴うこれらの難治性疾患の治療に有効な薬剤を開発する研究も従来から鋭意なされてきているが未だに成功例は殆どないのが実状であり、これらの糖尿病合併症の有効な治療法は似然として確立されるに至っていないと称しても過言ではない。

40 糖尿病に伴うこれらの難治性疾患の治療に有効な薬剤を開発する研究も従来から鋭意なされてきているが未だに成功例は殆どないのが実状であり、これらの糖尿病合併症の有効な治療法は似然として確立されるに至っていないと称しても過言ではない。

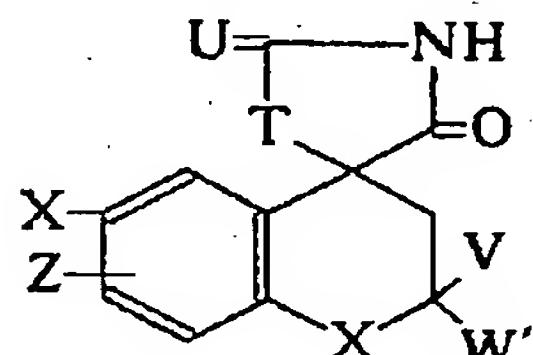
糖尿病合併症に対する治療薬開発研究の一環としては、アルドース還元酵素阻害物質に関する探索がある。何故ならば、アルドース還元酵素はヒト及び他の動物においてアルドース例えはグルコースやガラクトースを対応するポリオール例えはソルビトールやガラクチトールに還元する酵素であり、この酵素の作用により生成したソルビトールやガラクチトールが糖尿病患者やガラクトース血症患者の水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積される場合に既述の合併症の発見することが既に知られていたからである [”Jap. J. Ophthalmol.”, Vol.20, page399(1976); ”Int. Congr. Ser. Excerpta Med”, Vol.403, page594(1977); ”Metabolism”, Vol.28, page456(1979)]。

(発明が解決しようとする課題)

本発明は上記のようなアルドース還元酵素阻害物質に関する研究を基礎とするものであつて、新規なアルドース還元酵素阻害物質を提供し、これによつてソルビトールやガラクチトール等のポリオールの体内蓄積を阻止し、延いては既述の糖尿病合併症の予防や治療を可能ならしめようとするものである。

(課題を解決するための手段及び作用)

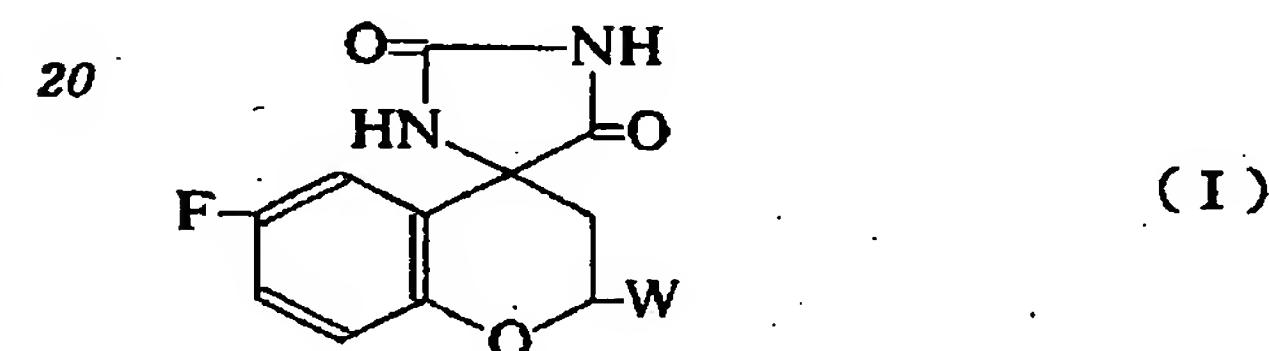
本発明者等は糖尿病合併症の予防及び治療薬に関する研究・開発を従来から銳意試みており、その結果、一般式



{式中、Tは硫黄原子又は水素置換窒素原子を意味し、Uは酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を意味し、V及びW'の一方は水素原子、ハロゲノメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR基〔Rは水素原子、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₃基(nは1-113の整数)又は置換フェニル基を意味する〕-CONR¹R²基〔R¹及びR²は同一又は異なり、それぞれ水素原子、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₃基(nは1-113の整数)、置換フェニル基を意味し、又はR¹及びR²は一緒に且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができる〕-CH₂OR³基

(R³は水素原子又はアルキル基を意味する)又は-CH₂NR⁴R⁵(R⁴及びR⁵は同一又は異なり、それぞれ水素原子又はアルキル基を意味する)を意味し、V及びW'の他方は水素原子又はアルキル基を意味し、Xは酸素又は硫黄原子を意味し、V及びZは同一又は異なり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味し、但しTが水素置換窒素原子であり且つUが酸素原子である場合に、V及びW'の一方が水素原子を意味し且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない}にて示されるスピロー-3-ヘテロアゾリジン誘導体が有効であることを見い出し、その旨の特許出願をなした〔特願昭60-41234(特願昭61-15200991)〕。

上記の一般式にて示される種々の化合物に関して、その後更に検討を重ねた結果、上記の一般式に包括される化合物の内で、殊に一般式



25 (式中、Wはクロロメチル基、プロモメチル基、ヒドロキシメチル基又はカルバモイル基を意味する)

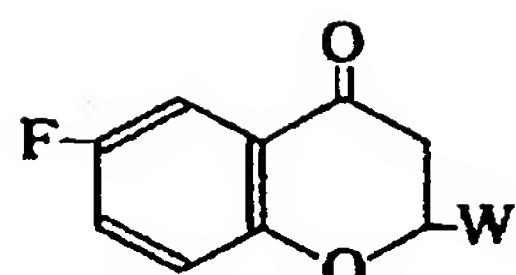
にて示される光学活性型ヒダントイン誘導体及び上記の式中においてWがプロモメチル基、フルオロメチル基又はアミノメチル基を意味するラセミ型ヒダントイン誘導体並びにこれらの塩が糖尿病合併症の予防及び治療用薬物として極めて優れているを見い出し、本発明を完成するに至つた。

35 本発明による化合物の塩とは医薬として許容し得る塩を意味し、具体的にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムイオン等のカチオンと結合して形成される塩である。

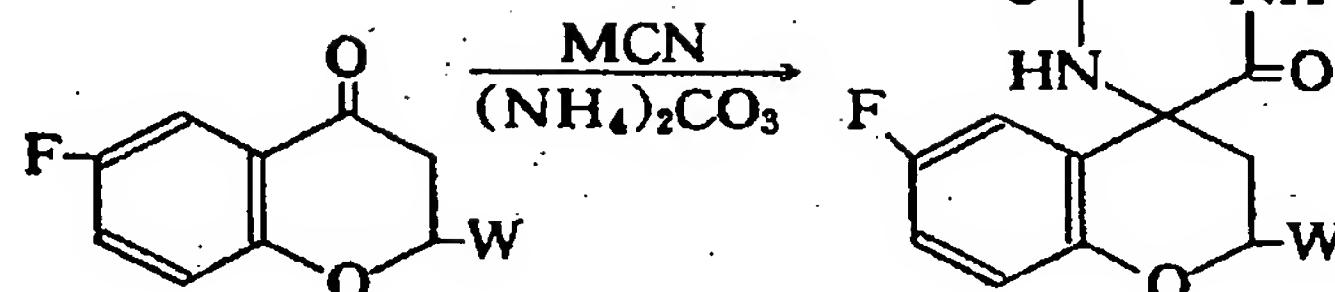
式Iにて示される化合物は下記の両ルートの何れかを利用して製造することができる。

ルート A

一般式



(II)



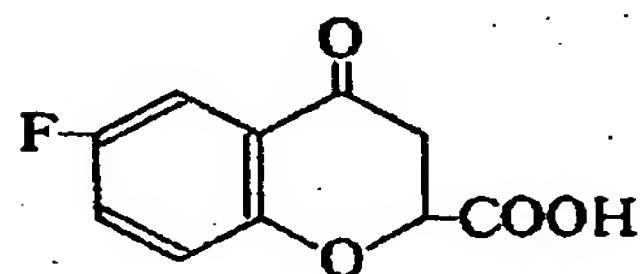
* 5

* (式中、Wは前記の意味を有する)
にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させる方法。このルートは次式にて示される。

(式中、Wは前記の意味を有し、Mはカリウム
又はナトリウムを意味する)

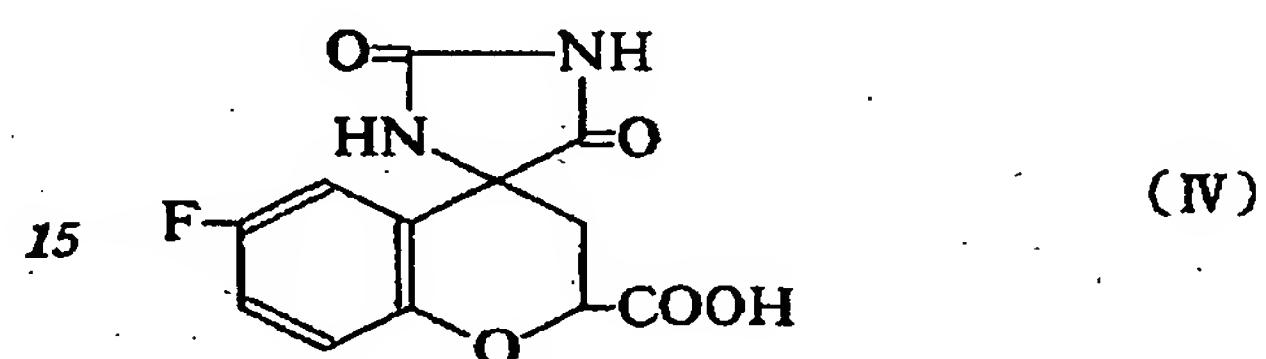
ルート・B

一般式

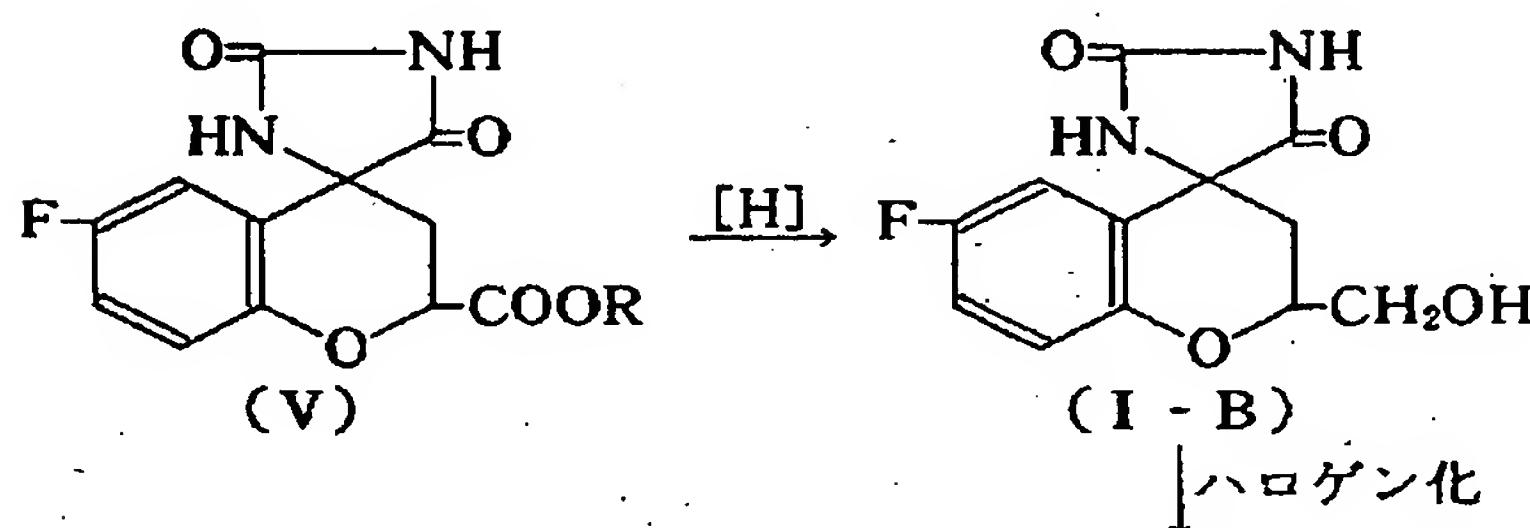
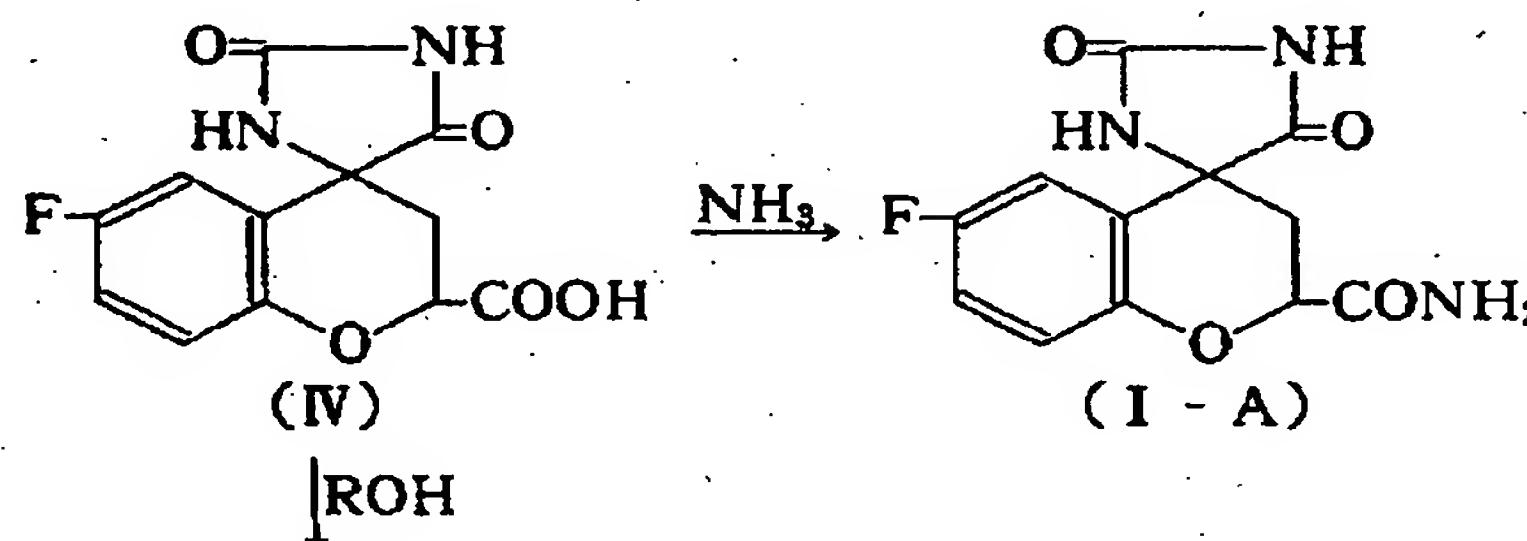


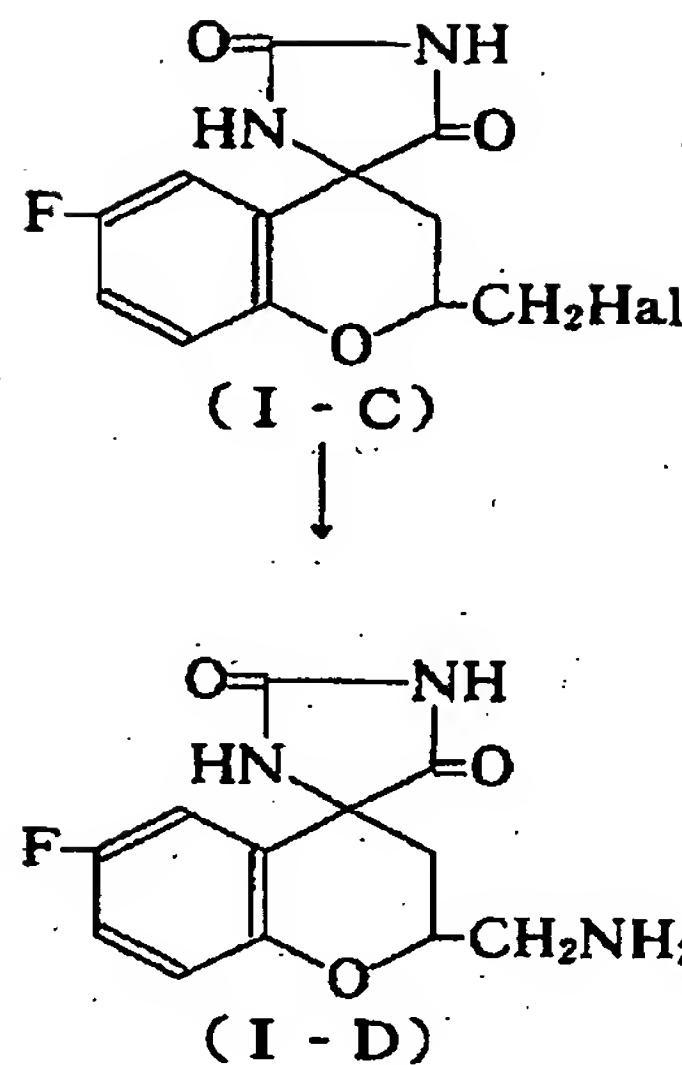
(III)

にて示される化合物から出発し、上記のルートA
と同様に金属シアン化物と、炭酸アンモニウムと
を用いて一般式



にて示される化合物を合成し、次いで自体公知の
反応を利用して2-カルボキサミド誘導体(I-A)
20 A)に導き、又2-エステル誘導体(V)を経て、
2-ヒドロキシメチル誘導体(I-B)に、更には2-ハロゲノメチル誘導体(I-C)及び
2-アミノメチル誘導体(I-D)に導く方法。





(式中、Rはアルキル基を意味し、Halはハロゲン原子を意味する)

このようにして得られる本発明化合物(I)に関しては、スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]環の2位及び4位の不斉炭素原子に由来する2種の立体異性体(ジアステレオマー)の生成が予想される。この立体異性体に関する限り述べるに、上述のルートAとして示される方法によれば、一方の異性体が立体特異的有意差を以つて生成し且つ再結晶と云う簡単な操作によつて単離することがき、しかも単離された当該異性体がポリオールの蓄積抑制作用等の薬理活性において他方の異性体よりも優れているのである。即ち、ルートAとして示される方法を実施する場合に、優勢生成異性体と劣勢生成異性体との生成比率は約5:1乃至10:1であり、ポリオール蓄積抑制率を比較する場合に、前者は後者の10倍以上となる。

尚、ルートBとして示される方法においても、化合物(IV)の内で優勢的に得られる結晶を用いてその後の反応を実施することにより各優勢体を収率良く合成することができる。

ルートA及びBにおいて優勢的に得られる結晶はdl体であつて、これ自体高い薬理活性を有しているが、このdl体に光学分割を施し、d体及びl体の薬理活性を調べた処、d体及びl体共に活性を有しており、殊にd体はdl体と比較して活性が2倍以上高いことが見い出された。

本発明による化合物(I)の内で、光学活性を

有するd体及びl体を得る方法としては、対応するdl体を光学分割すれば良いので種々の方法が考えられるが、好ましい結果が得られる1例を示せば下記の通りである。

- 20 dl体の化合物(I)をブルシン、シンコニジン、キニン及びこれらの4級塩基等の光学活性アルカロイド、 α -フェネチルアミン(d体及び1体)又は3-アミノメチルビナン(d体及び1体)等の光学分割剤で常法により処理してそれぞれのジアステレオマーの塩を得、これを常法により分別すれば光学活性を有する化合物(I)を得ることができる。尚、光学分割剤としてシンコニン・メトヒドロキシド又はキニン・メトヒドロキシドを用いた場合に関して若干具体的に述べれば
- 25 30 次の通りである。

- dl体の化合物(I)をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、これに当量のキニン・メトヒドロキシド水溶液を添加し、次いでこの混合液を減圧濃縮すれば対応する化合物のN-メチルキニウム塩がアモルファス状物質として得られる。このアモルファス状物質をメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、放置すれば結晶が生成する。この結晶を濾取し、再結晶させればd体の化合物のN-メチルキニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理し、常法による有機溶媒から再結晶させればd体の化合物(I)が得られる。一方、このd体の化合物の塩を濾別した母液を濃縮すればl体を主成分とする化合物のN-メ

チルキニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理すれば1体を主成分とする化合物の結晶が得られる。この結晶をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒に再び溶解させ、これに当量のシンコニン・メトヒドロキシド水溶液を添加し、この混液を減圧濃縮すれば1体を主成分とする化合物のN-メチルシンコニウム塩が得られる。この塩をメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、放置して得られる結晶を濾取し、再結晶させれば1体の化合物のN-メチルシンコニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理し、常法による有機溶媒から再結晶させれば1体の化合物(I)が得られる。

上記の方法は、光学分割剤として先ずキニン・メトヒドロキシドを用いてd体を得、次いでシンコニン・メトヒドロキシドを用いて1体を得る方法であるが、これとは逆の態様であつても差し支えない。

尚、式IV、V又はI-Bにて示される化合物を上記と同様な方法で光学分割して、それぞれのd体及び1体を得、これら原料としてルートBに示される合成を行うことにより式I-A、I-C及びI-Dにて示される化合物のd体及び1体をそれぞれ得ることができる。

(発明の効果)

本発明による化合物(I)、殊にそのd体及びd'体、就中d体は優れたアルドース還元酵素阻害作用を有しており、毒性も極めて低い。従つて、本発明は難治性疾患とされてきた糖尿病合併症の予防及び治療用薬物として極めて有用な化合物をもたらす。

(医薬とする場合の剤型及び投与量)

本発明による化合物又はその塩を有効成分として製剤化する場合の剤型に格別の制限はない。従つて錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤等の固形製剤になすことも、溶液、懸濁液、乳剤等の液状製剤になすこともでき、これらの製剤化は常法により行うことができる。

固形製剤になす場合には澱粉、乳糖、グルコース、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等の賦形剤を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を用いることができる。液状製剤に

なす場合には安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。

本発明による化合物又はその塩の投与量はその種類、剤型、疾患の程度、患者の年齢等の factors に依存するが、成人にして通常0.1-500mg/day程度、殊に1-150mg/day程度が適当である。

(実施例等)

次に、製造例、薬効薬理試験例及び製剤例に関する本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

参考例 1

dL-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラ-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸

シアノ化カリウム16.1g (0.248mol) と、炭酸アンモニウム71.4g (0.744mol) と、6-フルオロー-3, 4-ジヒドロー-4-オキソ-2H-1-

ベンゾピラン-2-カルボン酸26.0g (0.124mol) と、水237mlとの混合物を65-70°Cにおいて24時間攪拌した。反応混合物を、次いで80-90°Cにおいて15分間加熱攪拌した後に室温まで冷却させ、濃塩酸を添加して酸性になし、析出した結晶を濾取することにより6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のジアステレオマー混合物(5:1)を淡黄色結晶として30.6gを得た。

この結晶を水から再結晶させることにより所望化合物の単一ジアステレオマーハ20.4g (収率: 58.8%)を得た。

融点: 294-298°C (分解)

IRスペクトル (ν_{max}) cm^{-1} :

1770, 1750, 1720

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.88-2.80(2H, m)

5.23 (1H, dd)

6.83-7.38(3H, m)

8.37 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/CI) m/z :

280(M⁺), 262, 234, 219

元素分析 (C₁₂H₁₄FN₂O₅):

計算; C51.43, H3.24, N10.00

実測; C51.15, H3.28, N 9.98

参考例 2

dl-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

a) 参考例1に記載の方法により得た6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の単一のジアステレオマーティー150g (0.536mol) をピリジン1.0リットルに溶解させた溶液を冷却して10°C以下になる。この冷溶液にテトラクロルシラン66.6g (0.392mol) と10°C以下の温度で添加し、15分間攪拌した。次いで、10°C以下の温度でアンモニアガスを過剰量導入し、この溶液を室温で12時間攪拌した。得られた反応溶液をメタノール3.0リットル中に注加し、不溶物を滤去し、滤液を留去させて得た残渣に水1.2リットルを添加し、1時間攪拌し、生成した結晶を濾取した。この結晶をメタノールから再結晶することにより所望化合物を110g (収率: 73.2%) 得た。

融点: 286-300°C (分解)

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹:

1770, 1720, 1670

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.83-2.67(2H, m)

5.17 (1H, dd)

6.93-7.33(3H, m)

7.57, 7.80(2H, brs)

8.47 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/ DI) m/z:

279(M⁺), 262, 235, 219

元素分析 (C₁₂H₁₀FN₃O₄):

計算; C51.62, H3.61, N15.05

実測; C51.79, H3.58, N14.98

b) 参考例1に記載の方法により得た6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のジアステレオマー混合物 (5:1) 29.9g (107mmol) を

ピリジン320mlに溶解させ、テトラクロルシラン20.7g (122mmol) と過剰量のアンモニアガスとを上記のa) 項と同様の方法で添加した。

以下、上記のa) 項と同様に処理して得られた5 結晶をエタノールから再結晶させることにより上記のa) 項に記載の物性を有する所望化合物を14.4g (収率: 48.5%) 得た。

尚、この再結晶母液から所望化合物の他方のジアステレオマーティーが結晶として得られ、この物質10 は下記の物性を有していた。

融点: 285-295°C (分解)

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹:

1765, 1724, 1660

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.95-2.68(2H, m)

4.55 (1H, dd)

6.83-7.48(3H, m)

7.58, 7.81(2H, brs)

8.98 (1H, brs)

11.18 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/ DI) m/z:

279(M⁺), 236, 193, 192, 165

元素分析 (C₁₂H₁₀FN₃O₄):

計算; C51.62, H3.61, N15.05

実測; C51.57, H3.62, N15.01

尚、融点が286-300°C (分解) の化合物と、融点が285-295°C (分解) の化合物とについて薬理活性 (ポリオール蓄積抑制率) を調べたところ、前者は後者の10倍以上活性の高いことが判明した。

30 製造例 1

dl-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの分割

35 a) d体の製造

参考例2に記載の方法により得た化合物であつて融点が286-300°C (分解) であるdl-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド10.0g (35.8mmol) をメタノール500mlに懸濁させ、氷冷攪拌下にキニン・メトヒドロキシド水溶液 (36.0mmol) [” J. Am. Chem. Soc.”, Vol.63, page1368(1941)] を滴加した。この

混合物を室温で2.0時間攪拌した後に濃縮凝固させて得た淡黄色アモルファスをエタノール150mlに溶解させ、全量が100mlになるまで減圧濃縮し、2日間放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルキニウム・d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド塩を5.02g得た。

融点：240-241°C (分解)

旋光度：[α D° -14.3°(メタノール)

元素分析 (C₂₂H₂₄FN₆O₆)：

計算；C64.17, H5.87, N11.34

実測；C63.82, H5.87, N11.33

このようにして得られたN-メチルキニウム塩4.78g (7.74mmol) をエタノール17.01mlと水4.1mlの混液に溶解させ、氷冷下に1N塩酸水溶液8.00mlを添加した後に室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固させて得た結晶性残渣に水97.0mlを添加し、室温で一液攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望のd体を1.3g得た。

融点：290-291°C (分解)

旋光度：[α D° +167°(メタノール)

元素分析 (C₁₂H₁₆FN₆O₄)：

計算；C51.62, H3.61, N15.05

実測；C51.73, H3.51, N14.99

b) 1体の製造

上記のa項においてはN-メチルキニウム塩の結晶を濾取しているが、この一次結晶を濾別した母液を濃縮乾固せばアモルファス残渣が得られる。この残渣をエタノール40mlと水10mlの混液に溶解させ、氷冷攪拌下に1N塩酸水溶液19.0mlを滴加し、室温で1時間攪拌した。この溶液を濃縮乾固させて得られた結晶性残渣に水220mlを添加し、室温で一夜攪拌し、析出した結晶(4.88g)を濾取した。この結晶2.84g (10.2mmol) をエタノール100mlに懸濁させ、氷冷攪拌下にシンコニン・メトヒドロキシド水溶液(11.0mmol) [”J.Am.Chem.Soc.”, Vol.41, page2090(1919)]を滴加した。この混合物を室温で2時間攪拌した後に濃縮凝固さ

5

10

15

20

25

30

35

40

せて得たアモルファス残渣をイソプロパノール28.0mlに溶解させて2日間放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルシンコニウム・1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド塩を2.49g得た。

融点：242-243°C (分解)

旋光度：[α D° +20.1°(メタノール)

元素分析 (C₂₂H₂₄FN₆O₆)：

計算；C65.40, H5.83, N11.92

実測；C65.07, H5.84, N11.82

このようにして得られたN-メチルシンコニウム塩をエタノール10mlと水2mlの混液に溶解させ、氷冷下に、1N塩酸水溶液4.5mlを滴加した後に室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固させて得た結晶性残渣に水3.5mlを添加し、室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望の1体を880mg得た。

融点：290-293°C (分解)

旋光度：[α D° +169°(メタノール)

元素分析 (C₁₂H₁₆FN₆O₄)：

計算；C51.62, H3.61, N15.05

実測；C51.69, H3.52, N14.99

参考例 3

d1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメチルエステル

a) 参考例1に記載の方法により得たd1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の単一ジアステレオマーマー20.4g (72.9mmol) をメタノール765mlに溶解させ、更にこの溶液に濃硫酸20.0mlを添加し、次いで1.5時間還流させた。反応溶液の冷後に、析出した結晶を濾取し、乾燥させることにより所望化合物を20.0g (収率：93.4%) 得た。

融点：291°C

IRスペクトル (ν_{KBr}) cm⁻¹：

1790, 1745, 1730

17

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.62-2.85(2H, m)
 3.80 (3H, s)
 5.40 (1H, dd)
 7.00-7.43(3H, m)
 8.43 (1H, brs)
 11.10 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

294(M⁺), 262, 234, 219, 192, 164, 137元素分析 (C₁₂H₁₁FN₂O₄):計算; C53.06, H3.77, N9.52
実測; C53.07, H3.62, N9.56

参考例 4

dI-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2'5'-ジオンテトラヒドロフラン100ml中にリチウムアルミニウムヒドрид2.3g (0.06mol) を添加して5°Cに冷却させ、この溶液、参考例3に記載の方法により得られたdI-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸メチルエステル11.7g (0.04mol) を懸濁させたテトラヒドロフラン100ml溶液を5°Cで添加し、得られた混合物を15-20°Cで20時間攪拌した後に氷水300ml中に注加した。この溶液のpHを塩酸水溶液で1.0に調整した後に酢酸エチルにてこの溶液を抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後に濃縮乾固させた。得られた残渣をメタノールから再結晶させることにより所望化合物を8.7g (収率: 82.0%) 得た。

融点: 224-225°C (分解)

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹:

3360, 1760, 1720

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.70-2.40(2H, m)
 3.50-3.86(2H, m)
 4.50-4.96(1H, m)
 4.50-5.20(1H, m)
 6.80-7.47(3H, m)
 8.46 (1H, brs)
 11.00 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

226(M⁺), 248, 228

18

元素分析 (C₁₂H₁₁FN₂O₄):計算; C54.14, H4.16, N10.52
実測; C54.98, H4.34, N10.35

製造例 2

5 dI-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオンの分割

a) d体の製造

10 参考例4に記載の方法により得たdI-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン25.0g (93.9mmol) をエタノール2.5リットルに溶解させ、水氷攪拌下にキニン・メトヒドロキシド水溶液 (96.1mmol) を適加し、次いで室温で1時間攪拌した後に溶媒を減圧留去させて残渣66.0gを得た。この残渣をメタノールから2回再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルキニウム・d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾビラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン塩を16.4g得た。

融点: 235-237°C (分解)

旋光度: [α]_D²⁰+5.7°(メタノール)元素分析 (C₂₃H₃₇FN₄O₆):計算; C65.55, H6.17, N9.27
実測; C65.64, H6.33, N9.28

このようにして得られたN-メチルキニウム塩16.0g (26.5mmol) を酢酸エチル610mlと水17mlの混液に添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら16.0%塩酸水溶液17.0mlを滴加し、次いでこの混合物を30分間攪拌した。

35 有機層を分取し、水層については更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得た。この残渣をエタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望のd体を6.32g得た。

40 融点: 188-189°C

旋光度: [α]_D²⁰+222°(メタノール)元素分析 (C₂₂H₁₁FN₂O₄):計算; C54.14, H4.16, N10.52
実測; C54.39, H4.25, N10.53

b) 1体の製造

上記のa) 項においてN-メチルキニウム塩の再結晶時に得られた母液を減圧濃縮すれば残渣が得られる。この残渣に酢酸エチル1.25リットルと水35mlの混液を添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら16%塩酸水溶液35.0mlを滴加し、次いでこの混合物を30分間攪拌した。有機層を分取し、水層については更に酢酸エチル抽出した。両有機層を合併し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて結晶残渣を得た。

この残渣11.3g (42.4mmol) をエタノール200mlに溶解させ、氷冷攪拌下にシンコニン・メトヒドロキシド水溶液(46.4mmol)を滴加し、室温で1時間攪拌し、次いで溶媒を留去させ、得られた残渣をエタノールにより結晶化させて濾取した。この結晶をエタノールから再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルシンコニウム・1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン塩を15.6g 得た。

融点: 244-246°C (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^20 +3.8^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{22}H_{25}FN_4O_5$):

計算: C66.88, H6.14, N9.75

実測: C67.04, H6.32, N9.82

このようにして得られたN-メチルシンコニウム塩15.0g (26.1mmol) を酢酸エチル610mlと水17.0mlの混液に添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら16.0%塩酸水溶液17.0mlを滴加し、この混合物を30分間攪拌した。

有機層を分取し、水層については更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後に溶媒を留去させ、得られた残渣をエタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望の1体を6.31g 得た。

融点: 188-189°C (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^20 -231^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{11}FN_2O_4$):

計算: C54.14, H4.16, N10.52

実測: C54.31, H4.15, N10.54

参考例 5

dl-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

参考例4に記載の方法により得られたdl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン2.66g (10mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解させ、塩化チオニル1.19g (10mmol)

を添加し、室温で2時間、次いで80-85°Cで4時間攪拌した。反応溶液を冰水100ml中に注加し、析出する結晶を濾取し、この結晶に酢酸エチル70ml及び水50mlを添加して酢酸エチル抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて得た淡黄色残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) により精製することにより所望化合物を2.42g (収率: 85.1%) 得た。

融点: 212-214°C

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.86-2.43(2H, m)

3.90-4.30(2H, m)

4.76-5.23(1H, m)

6.90-7.40(3H, m)

8.46 (1H, brs)

10.00-11.50(1H, br)

Massスペクトル (EI/CI) m/z:

284(M⁺), 248, 219, 205, 177, 164, 137

元素分析 ($C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$):

計算: C50.63, H3.54, N9.84

実測: C50.77, H3.40, N9.71

製造例 3

d-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例2に記載の方法により得られたd-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン600mg (2.25mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド3.00mlに溶解させ、塩化チオニル0.170ml (2.39mmol) を添加し、室温で3時間、次いで80°Cで3時間攪拌した。

その後参考例5におけると同様に処理すること

により所望化合物を461mg (収率: 71.8%) 得た。

融点: 239-240°C

旋光度: $[\alpha]_D^{\circ} +216^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$):

計算: C50.63, H3.54, N9.84

実測: C50.72, H3.49, N9.94

製造例 4

1-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例 3 に記載の方法と同様にして、但し製造例 2 に記載の方法により得られた 1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 600mg (2.25mmol) を出発物質として用いることにより、所望化合物を492mg (収率: 76.6%) 得た。

融点: 239-240°C

旋光度: $[\alpha]_D^{\circ} -217^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$):

計算: C50.63, H3.54, N9.84

実測: C50.46, H3.34, N9.86

製造例 5

dl-2-プロモメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

参考例 4 に記載の方法により得られた dl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 3.60g (13.5mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 28.0ml に溶解させ、この溶液に臭化チオニル 3.47g (16.7mmol) を添加し、室温で 2 時間、次いで 80°C で 1.5 時間攪拌した。得られた反応溶液を氷水 40ml 中に注加し、30 分間攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た残渣をアセトン / n-ヘキサンから再結晶させることにより所望化合物を 3.40g (収率: 77.3%) 得た。

融点: 209-211°C

IRスペクトル (ν_{KBr}) cm^{-1} :

1780, 1740, 1495

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.85-2.43(2H, m)

3.73-4.03(2H, m)

4.73-5.20(1H, m)

6.83, 7.47(3H, m)

5 8.53 (1H, brs)

11.05 (1H, brs)

元素分析 ($C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$):

計算: C43.79, H3.06, N8.51

実測: C43.67, H3.02, N8.48

10 製造例 6

d-2-プロモメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例 2 に記載の方法により得られた d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 2.00g (7.51mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 15.0ml に溶解させ、臭化チオニル 0.640ml (8.27mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌し、次いで 1.5 時間還流した。

得られた反応溶液を氷水 67.0ml 中に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1/1) により精製した。この溶出液を留去させ、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶させることにより所望化合物を 1.74g (収率: 70.4%) 得た。

30 融点: 226-227°C

旋光度: $[\alpha]_D^{\circ} +193^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$):

計算: C43.79, H3.06, N8.51

実測: C43.75, H2.80, N8.63

35 製造例 7

1-2-プロモメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例 6 に記載の方法と同様にして、但し製造例 2 に記載の方法により得られた 1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 2.00g (7.51mmol) の出発物質として用いることにより、所望化合物

を1.81g (収率: 73.3%) 得た。

融点: 226-227°C

旋光度: $[\alpha]_D^0 - 193^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$):

計算: C43.79, H3.06, N8.51

実測: C43.50, H2.81, N8.53

製造例 8

dl-6-フルオロー-2-フルオロメチル-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオンアルゴン雰囲気下にテトラヒドロフラン15mlを-50°Cに冷却し、ジエチルアミノサルファトリフルオライド4.09g (25mmol) 及び参考例4に記載の方法により得られたdl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン3.99g (15mmol) のテトラヒドロフラン80ml溶液を、上記の冷テトラヒドロフラン溶液に-50°C以下の温度条件下に滴加した。得られて反応混合物の温度を徐々に25°C迄昇温させ、25-30°Cで4.5時間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去させ、得られた残渣に冰水及び酢酸エチルを添加して酢酸エチル抽出した。分取した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た褐色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) で精製することにより所望化合物を1.43g (収率: 35.6%) 得た。

融点: 183-185°C

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1780, 1730, 1495

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.83-2.43(2H, m)

3.90-5.47(3H, m)

6.80-7.43(3H, m)

8.50 (1H, brs)

11.03 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

268(M⁺), 248, 219, 205, 197, 192, 177, 164, 137

参考例 6

dl-2-アジドメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

参考例5に記載の方法により得られたdl-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン4.26g (15mmol)

5と、沃化ナトリウム600mg (4mmol) と、アジ化ナトリウム1.47g (23mmol) とをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに添加し、この溶液を1.5時間還流させた後に50mlの氷水中に注加した。生成した結晶を濾取し、この結晶に水及び酢酸エチルを添加して酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより所望化合物を3.06g (収率: 70.1%) 得た。

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

2.00-2.40(2H, m)

3.56-3.93(2H, m)

4.83-5.26(1H, m)

6.86-7.50(3H, m)

8.48 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

291(M⁺), 248, 192

製造例 9

dl-2-アミノメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン20%Pd-C0.6g を50%含水エタノール20mlに

30懸濁させ、参考例6に記載の方法により得られたdl-2-アジドメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン3.0g (10mmol) を溶解させたエタノール160ml溶液を35上記のPd-C懸濁液に添加し、常圧下に室温で16時間接触還元させた。

次いで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶させることにより所望化合物を2.5g (収率: 84.0%) 得た。

40融点: 231-233°C (分解)

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1775, 1725

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.67-2.67(2H, m)

25

2.80 (2H, d)
 4.33-5.00(1H, m)
 4.83-6.00(1H, br)
 6.77-7.43(3H, m)
 Massスペクトル (EI/ DI) m/z :
 265(M⁺), 248

薬効薬理試験例 1

(アルドース還元酵素阻害作用)

Kador 等の方法 [P. F. Kador 及び N. E. Sharples' "Biophys. Chem.", Vol8, page81 (1978)] に準拠して、本発明による化合物、本明細書の参考例に開示されている化合物〔参考例に開示されている化合物は本出願人の出願に係る特開昭60-41234(特開昭61-200991)において既に具体的に開示されているものである〕及び類似の構造を有する対照としての公知化合物に関してアルドース還元酵素阻害活性を測定した結果は下記の表1に示される通りであつた。

尚、表1中において、「IC₅₀」とはアルドース還元酵素の50%阻害濃度を意味している。

表 1

被験化合物	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁷ M)
<u>本発明</u>	
製造例1-a	0.14
3	0.47
4	29
5	1.3
6	0.68
7	27
<u>参考例</u>	
2	0.32
5	0.90
<u>対照</u>	
A	3.9
B	2.0
D	2.6

A: 6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭53-53653における代表的化合物)、
 B: d-6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開

26

昭53-144575における代表的化合物)、
 D: 6-フルオロ-2-メチルースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭57-45185及び同58-213717における代表的化合物)。

薬効薬理試験例 2

(ガラクトール蓄積抑制作用)

体重50g前後のSD系雄性ラットを実験動物として、30%ガラクトース含有粉末食の給餌下に本発明による化合物、参考例による化合物並びに類似の構造を有する公知化合物を1日1回0.4-50mg/kgの用量で強制的に経口投与した。ガラクトース食給餌の9日目(上記化合物の最終投与から1日後)に実験動物の坐骨神経を摘出してガラクトールの蓄積量を測定した。結果は下記の表2に示されている通りであつた。

尚、表2中において「ED₅₀」とは化合物無投与群におけるガラクトール蓄積に対する50%抑制用量(mg/kg)を意味している。

20

表 2

被験化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
<u>本発明</u>	
製造例1-a)	1.3
3	0.6
5	7.2
6	2.2
<u>参考例</u>	
2	3.3
5	1.3
<u>対照</u>	
A	36.6
B	18.0
E	>36.0

対照化合物A:

d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン{この化合物はd-6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオンとも称され、特開昭53-53653における代表的化合物である}

27

対照化合物B:

d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオノン{この化合物はd-6-フルオロスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオノンとも称され、特開昭53-144575における代表的化合物である}

対照化合物E:

6-フルオロ-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,5'-チアゾリジン]-2',4'-ジオノン(この化合物は特開昭60-13774における代表的化合物である)

薬効薬理試験例 3

(肝薬物代謝酵素誘導作用試験)

肝薬物代謝酵素誘導作用は、化学物質と生体との相互作用において、当該化学物質の効力のみならず、併用される他の薬剤の効力をも減弱させることが知られている。

本発明は糖尿病合併症の予防乃至治療薬を提供することを最終的な目的としており、実験の投与に際しては他剤との併用が必須とされる。従つて代表的な肝薬物代謝酵素であるチトクロームP-450に対する誘導作用を調べた。

即ち、体重130g前後のSD系雄性ラットを実験動物とし、被験化合物を1日1回1-100mg/kgの用量で強制的に経口投与し、最終投与の24時間後にラットの肝臓を摘出し、Omura等の方法[T. Omura 及び R. Sato "J. Biol. Chem.", Vol.239, Page2370(1964)]に準拠して、被験化合物によるチトクロームP-450の誘導量を測定した。

結果は下記の表3に示される通りであつた。尚、表3中において「ID₅₀」とは、正常ラットのチトクロームP-450酵素活性に対する30%誘導用量を意味している。

28

表 3

被験化合物	ID ₅₀ (mg/kg)
本発明 製造例1-a)	>100
5	69
参考例 2	>100
5	6.0
対照 D	2.0

対照化合物D:

d-6-フルオロ-2-メチル-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオノン(この化合物はd-6-フルオロ-2-メチルスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオノンとも称され、特開昭57-45185及び同58-213717における代表的化合物である)

薬効薬理試験例 4

(急性毒性)

本発明による化合物の内の代表的なものについて経口投与での急性毒性試験を行った結果は下記の表4に示されている通りであり、本発明による化合物は使用安全性において極めて優れていることが判明した。

表 4

被験化合物	動物	LD ₅₀ (mg/kg)
製造例 1-a)	ラット♂	>5000
1-a)	ラット♀	>5000
3	ラット♂	4500-5000
6	ラット♂	4500-5000

考 察

上記の薬効薬理試験例に示された結果を総合して判断すれば明かな通り、本発明によるヒダントイン化合物、特にd-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カ

ルボキサミド（製造例1aによる化合物）は、類似構造を有する他の化合物と比較する場合に有意に優れている。

即ち当該化合物は、

アルドース還元酵素阻害活性に関して、他の最も強力な化合物である参考例2に記載の化合物〔特願昭60-41234(特開昭61-200991)〕と比較する場合にも2倍以上であり、公知の類似化合物と比較する場合には15倍以上に達し、

ポリオール蓄積抑制作用に関しては、更に優れたものが本発明の他の化合物としてあり（製造例3）、又比肩するものが参考例5の化合物して存在するが、充分に強力であり、公知の類似化合物と比較する場合には15倍以上に達し、

これらのこととは糖尿病合併症の予防乃至治療に際して投与量を低下せしめ得ることを意味し、又毒性が低いこと（LD₅₀：5000mg/kg以上）と相俟つて使用安全性を著しく高め、

更に、肝薬物代謝酵素誘導作用が極めて低く、このことは難治性疾患であり、治療期間が長期にわたり且つ他剤との併用が必須とされる糖尿病合併症の予防や治療に際して連投しても、この化合物の薬効に減弱を生じたり、併用される他剤の薬効の減弱を抑制し得ることを意味している。

従つて、上記の化合物は糖尿病合併症の予防や

治療剤の有効成分として極めて有望である。

製剤例 1

(錠剤)

下記の諸成分を配合し、常法により打錠して、活性成分を1錠当たり50mg含有する経口投与用錠剤を得た。

尚、本発明による化合物の配合量を変ずることにより、1錠当たりの活性成分含有量を1.0, 4.0, 5.0, 10, 25, 100mg等を設定することができる。

	<u>成 分</u>	<u>配合量</u>
活性成分（製造例1aの化合物）	50(g)	
クエン酸ナトリウム	25	
アルギニン	10	
ポリビニルピロリドン	10	
ステアリン酸マグネシウム	5	

製剤例 2

(カプセル剤)

下記の諸成分を配合し、常法によりカプセルに充填して1カプセル当たり活性成分を10mg含有する経口投与用カプセル剤を得た。

	<u>成 分</u>	<u>配合量</u>
活性成分（製造例3の化合物）	10(g)	
乳 糖	70	
トウモロコシ澱粉	20	

平成 4. 6. 25 発行

第3部門(2)

特許公報の訂正

(平成4年6月25日発行)

平成3年11月18日発行の特許公報3-1806(3(2)-91〔1043〕)の中特許出願公告平3-72227号は明細書誤載の為、別紙公報をもつて訂正する。

Int. Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号
C 07 D 491/10		7019-4 C
A 61 K 31/415	ADP	7475-4 C
C 12 N 9/99	AED	7475-4 C

平成 4. 6. 25 発行

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特許公報 (B2)

平3-72227

⑬ Int. Cl.³

C 07 D 491/10
A 61 K 31/415
C 12 N 9/99

識別記号

ADP
AED

庁内整理番号

7019-4C
7475-4C
7475-4C

⑭ 公告

平成3年(1991)11月18日

発明の数 2 (全15頁)

⑮ 発明の名称 ヒダントイン誘導体、その塩並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

⑯ 特願 昭61-199924

⑯ 公開 昭63-57588

⑯ 出願 昭61(1986)8月28日

⑯ 昭63(1988)3月12日

⑰ 発明者 黒野 昌庸 三重県員弁郡東員町篠尾西3丁目6-7

⑰ 発明者 近藤 保昭 愛知県春日井市篠木町5丁目56

⑰ 発明者 山口 卓治 三重県桑名市大字東方174-1

⑰ 発明者 白井 敏直 岐阜県岐阜市南鶴5丁目45

⑰ 発明者 寺田 直史 愛知県名古屋市東区白壁4丁目47

⑰ 発明者 浅野 恭一 愛知県名古屋市守山区守山北山39-95

⑰ 発明者 水野 邦治 愛知県丹羽郡大口町大字小口字馬場53

⑰ 発明者 松原 旭 愛知県尾張旭市北山町北山126

⑰ 発明者 加藤 憲明 愛知県春日井市下条町1212-1

⑰ 発明者 澤井 喜一 千葉県船橋市二宮1-36-14

⑰ 出願人 株式会社 三和化学研究所 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

⑯ 代理人 弁理士 佐々木 功

審査官 佐野 整博

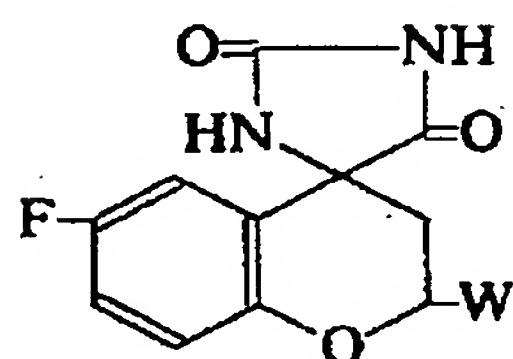
⑯ 参考文献 特開 昭58-213717 (JP, A) 特開 昭57-45185 (JP, A)

特開 昭53-53653 (JP, A) 特開 昭53-144575 (JP, A)

1

⑮ 特許請求の範囲

1式



(式中、Wはクロロメチル基、プロモメチル基、ヒドロキシメチル基又はカルバモイル基を意味する)

にて示される光学活性型ヒダントイン誘導体及び上記の式中においてWがプロモメチル基、フルオロメチル基又はアミノメチル基を意味するラセミ

2

型ヒダントイン誘導体並びにこれらの塩。

2 下記の化合物、即ち

a) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、

b) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン、

c) d-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン、

d) dl-2-プロモメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

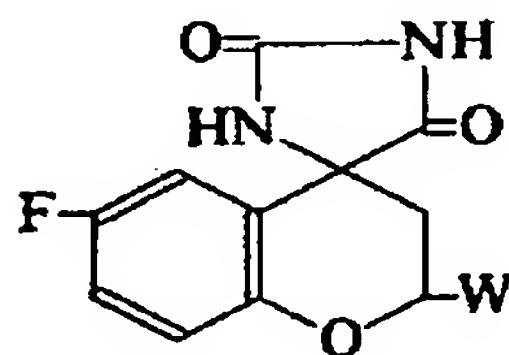
e) d-2-プロモメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

f) dl-6-フルオロー-2-フルオロメチル-
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

g) dl-2-アミノメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン

から選ばれた化合物であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の化合物及びその塩。

3 式



(式中、Wはクロロメチル基、プロモメチル基、ヒドロキシメチル基又はカルバモイル基を意味する)

にて示される光学活性型ヒダントイン誘導体及び上記の式中においてWがプロモメチル基、フルオロメチル基又はアミノメチル基を意味するラセミ型ヒダントイン誘導体並びにこれらの塩の内の少なくとも1種を有効成分としていることを特徴とする、糖尿病合併症の予防及び治療剤。

4 有効成分が

a) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー
2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボ
キサミド、

b) d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2
-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベン
ゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-
ジオン、

c) d-2-クロロメチル-6-フルオロー

2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

d) dl-2-プロモメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

e) d-2-プロモメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

f) dl-6-フルオロー-2-フルオロメチル-
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン、

g) dl-2-アミノメチル-6-フルオロー
2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾ
ピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジ
オン

h) これらの塩

の少なくとも1種であることを特徴とする、特許請求の範囲第3項に記載の糖尿病合併症の予防及び治療剤。

発明の詳細な説明

25 (産業上の利用分野)

本発明はヒダントイン誘導体、その塩並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤に係る。

(従来の技術)

糖尿病の治療に関しては従来から種々の研究が精力的になされてきており、その結果経口投与剤としてスルホニルウレア剤、メゾ修酸塩剤、グアニジン誘導体製剤等が開発され、臨床治療に利用されるに至っているが、これらは過血糖に対する対症療法剤に過ぎない。更に、糖尿病に関しては、特殊な慢性的合併症例例えば糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等の難治性疾患が発生する場合がある。

糖尿病に伴うこれらの難治性疾患の治療に有効な薬剤を開発する研究も従来から鋭意なされてきているが未だに成功例は殆どないのが実状であり、これらの糖尿病合併症の有効な治療法は似然として確立されるに至っていないと称しても過言ではない。

糖尿病に伴うこれらの難治性疾患の治療に有効な薬剤を開発する研究も従来から鋭意なされてきているが未だに成功例は殆どないのが実状であり、これらの糖尿病合併症の有効な治療法は似然として確立されるに至っていないと称しても過言ではない。

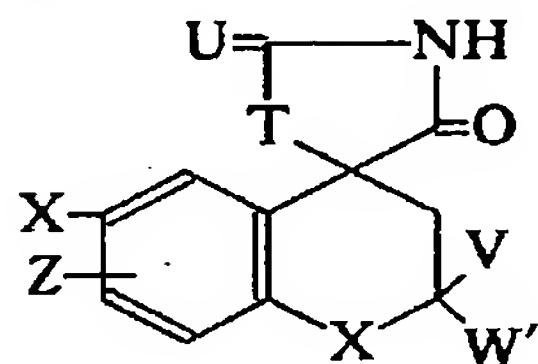
糖尿病合併症に対する治療薬開発研究の一環としては、アルドース還元酵素阻害物質に関する探索がある。何故ならば、アルドース還元酵素はヒト及び他の動物においてアルドース例えはグルコースやガラクトースを対応するポリオール例えはソルビトールやガラクチトールに還元する酵素であり、この酵素の作用により生成したソルビトールやガラクチトールが糖尿病患者やガラクトース血症患者の水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積される場合に既述の合併症の発現することが既に知られていたからである [”Jap. J. Ophthalmol.”, Vol.20, page399(1976); ”Int. Congr. Ser. Excerpta Med”, Vol.403, page594(1977); ”Metabolism”, Vol.28, page456(1979)].

(発明が解決しようとする課題)

本発明は上記のようなアルドース還元酵素阻害物質に関する研究を基礎とするものであつて、新規なアルドース還元酵素阻害物質を提供し、これによつてソルビトールやガラクチトール等のポリオールの体内蓄積を阻止し、延いては既述の糖尿病合併症の予防や治療を可能ならしめようとするものである。

(課題を解決するための手段及び作用)

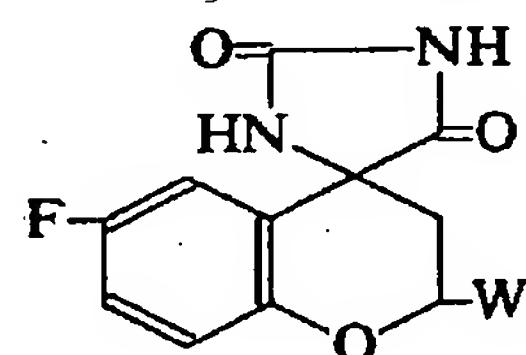
本発明者等は糖尿病合併症の予防及び治療薬に関する研究・開発を従来から銳意試みており、その結果、一般式



(式中、Tは硫黄原子又は水素置換窒素原子を意味し、Uは酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を意味し、V及びW'の一方は水素原子、ハロゲノメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR基[Rは水素原子、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₂基(nは1-113の整数)又は置換フェニル基を意味する]、-CONR'R''基[R'及びR''は同一又は異なり、それぞれ水素原子、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₂基(nは1-113の整数)、置換フェニル基を意味し、又はR'及びR''は一緒に且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができる]、-CH₂OR基[Rは水素原子又はアルキル基を意味する]又は-R基(Rは水素原子又はアルキル基を意味する)を意味する)又は-R基(Rは水素原子又はアルキル基を意味する)を意味する)又は-R基(Rは水素原子又はアルキル基を意味する)を意味し、V及びW'の他方は水素原子又はアルキル基を意味し、Xは酸素又は硫黄原子を意味し、V及び乙は同一又は異なり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味し、但しTが水素置換窒素原子であり且つUが酸素原子である場合に、V及びW'の一方が水素原子を意味し且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない)

にて示されるスピロー3-ヘテロアゾリジン誘導体が有効であることを見い出し、その旨の特許出願をなした [特願昭60-41234(特願昭61-200991)]。

上記の一般式にて示される種々の化合物について、その後更に検討を重ねた結果、上記の一般式に包括される化合物の内で、殊に一般式



(I)

(式中、Wはクロロメチル基、プロモメチル基、ヒドロキシメチル基又はカルバモイル基を意味する)

にて示される光学活性型ヒダントイン誘導体及び上記の式中においてWがプロモメチル基、フルオロメチル基又はアミノメチル基を意味するラセミ型ヒダントイン誘導体並びにこれらの塩が糖尿病合併症の予防及び治療用薬物として極めて優れているを見い出し、本発明を完成するに至つた。

本発明による化合物の塩とは医薬として許容し得る塩を意味し、具体的にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムイオン等のカチオンと結合して形成される塩である。

式Iにて示される化合物は下記の両ルートの何れかを利用して製造することができる。

ルート A

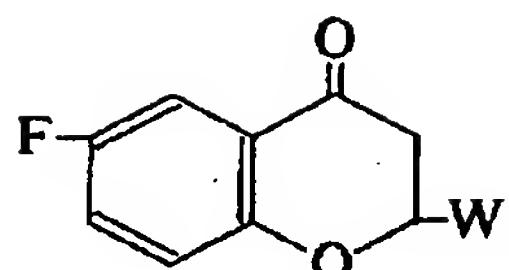
一般式

平成 4. 6. 25 発行

(4)

特公 平 3-72227

7



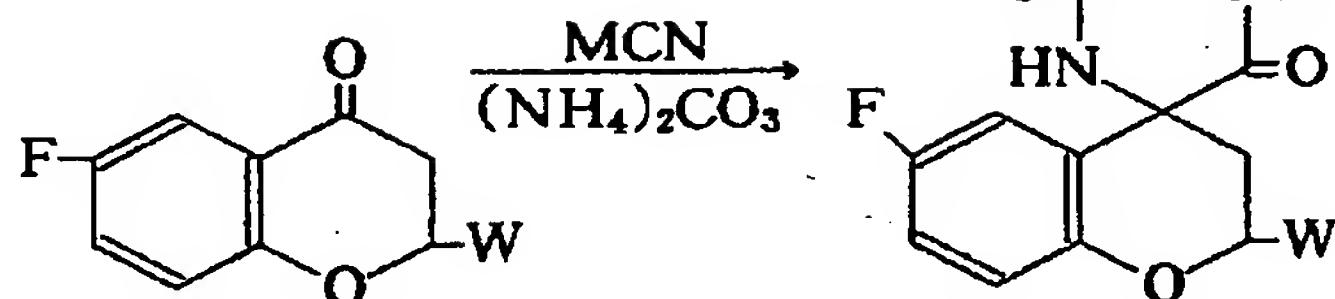
(II)

8

* (式中、Wは前記の意味を有する)

にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させる方法。このルートは次式にて示される。

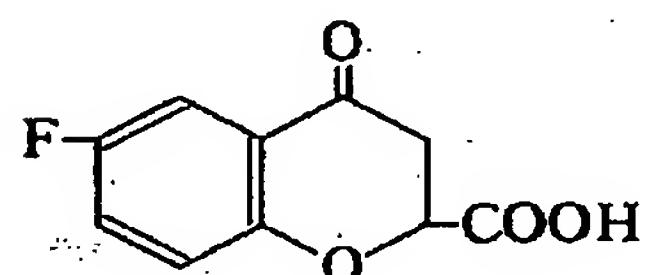
* 5



(式中、Wは前記の意味を有し、Mはカリウム又はナトリウムを意味する)

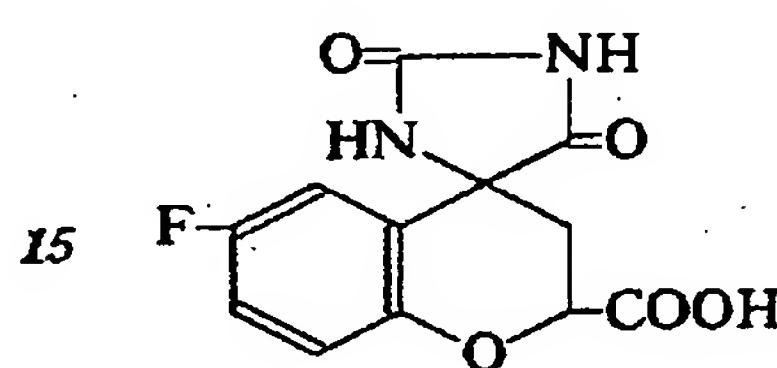
ルート B

一般式



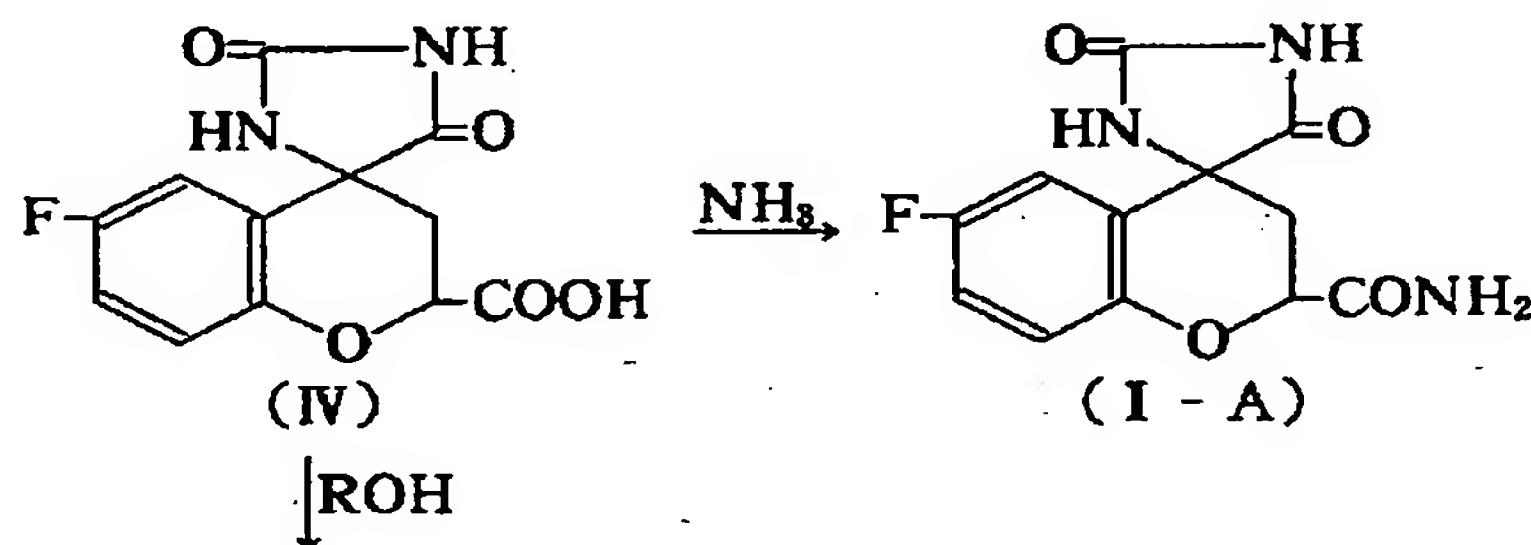
(III)

にて示される化合物から出発し、上記のルート A と同様に金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを用いて一般式

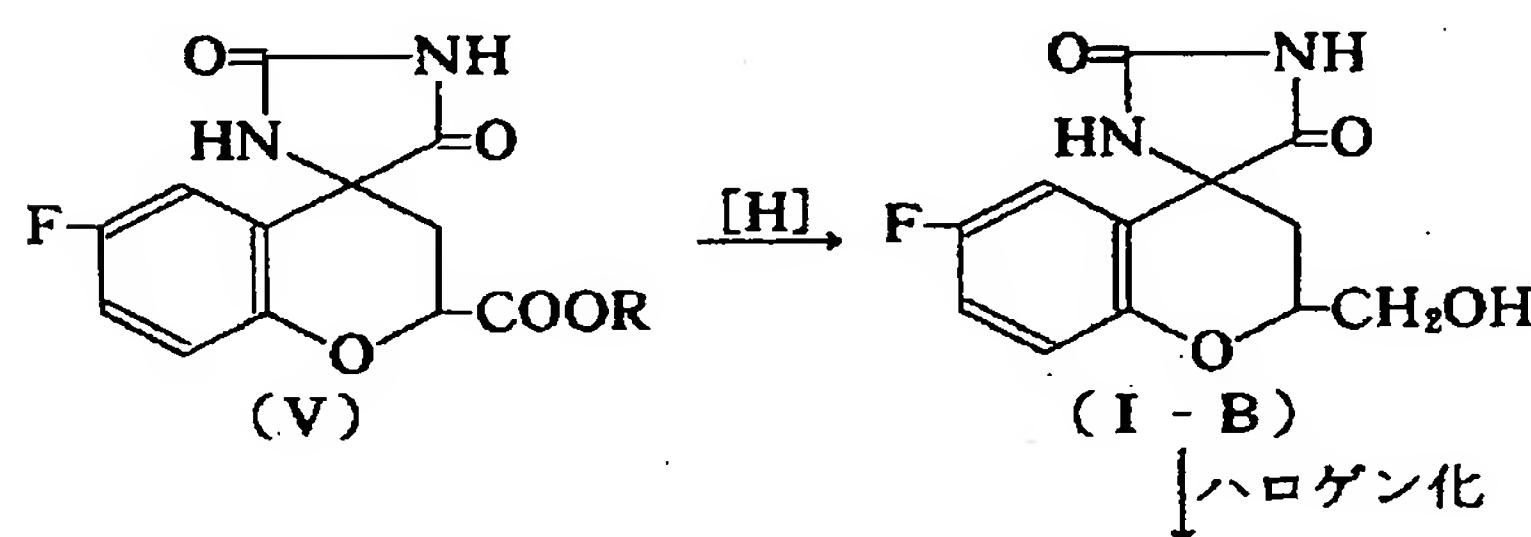


(IV)

にて示される化合物を合成し、次いで自体公知の反応を利用して2-カルボキサミド誘導体(I-A)に導き、又2-エステル誘導体(V)を経て2-ヒドロキシメチル誘導体(I-B)に、更には2-ハロゲノメチル誘導体(I-C)及び2-アミノメチル誘導体(I-D)に導く方法。

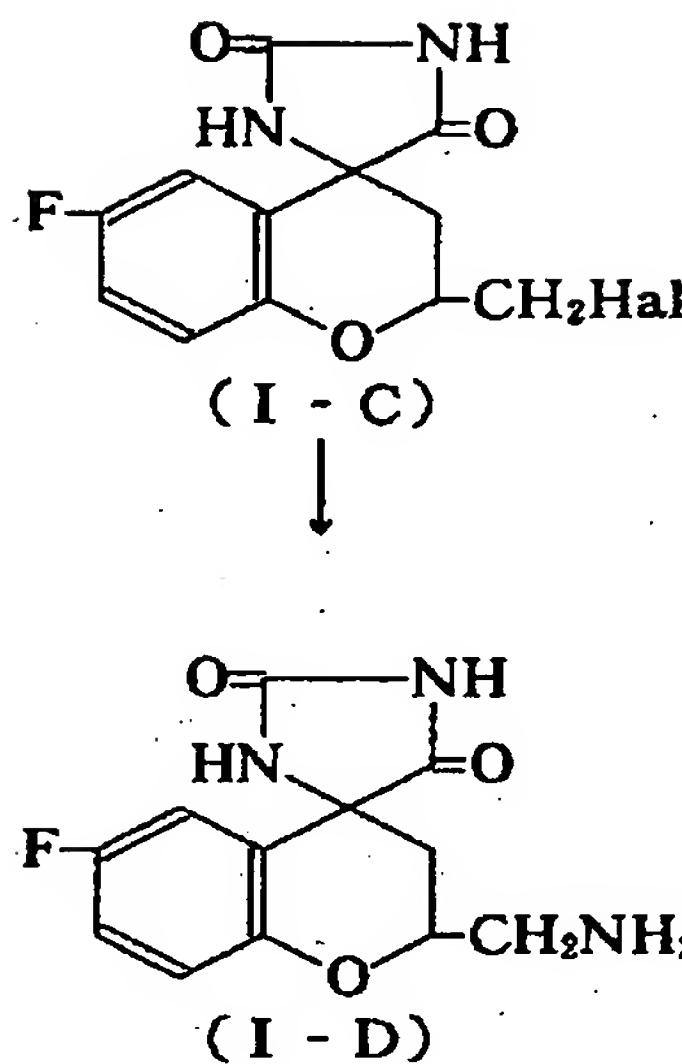


↓ROH



↓ハロゲン化

訂-18-(6)



(式中、Rはアルキル基を意味し、Halはハロゲン原子を意味する)

このようにして得られる本発明化合物(I)に関しては、スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]環の2位及び4位の不斉炭素原子に由来する2種の立体異性体(ジアステレオマー)の生成が予想される。この立体異性体に関する限り述べるに、上述のルートAとして示される方法によれば、一方の異性体が立体特異的有意差を以つて生成し且つ再結晶と云う簡単な操作によつて単離することができ、しかも単離された当該異性体がポリオールの蓄積抑制作用等の薬理活性において他方の異性体よりも優れているのである。即ち、ルートAとして示される方法を実施する場合に、優勢生成異性体と劣勢生成異性体との生成比率は約5:1乃至10:1であり、ポリオール蓄積抑制率を比較する場合に、前者は後者の10倍以上となる。

尚、ルートBとして示される方法においても、化合物(IV)の内で優勢的に得られる結晶を用いてその後の反応を実施することにより各優勢体を収率良く合成することができる。

ルートA及びBにおいて優勢的に得られる結晶はdL体であつて、これ自体高い薬理活性を有しているが、このdL体に光学分割を施し、d体及び1体の薬理活性を調べた処、d体及び1体共に活性を有しており、殊にd体はdL体と比較して活性が2倍以上高いことが見い出された。

本発明による化合物(I)の中で、光学活性を

有するd体及び1体を得る方法としては、対応するdL体を光学分割すれば良いので種々の方法が考えられるが、好ましい結果が得られる1例を示せば下記の通りである。

- 20 dL体の化合物(I)をブルシン、シンコニジン、キニン及びこれらの4級塩基等の光学活性アルカロイド、 α -フェネチルアミン(d体及び1体)又は3-アミノメチルビナン(d体及び1体)等の光学分割剤で常法により処理してそれぞれのジアステレオマーの塩を得、これを常法により分別すれば光学活性を有する化合物(I)を得ることができる。尚、光学分割剤としてシンコニン・メトヒドロキシド又はキニン・メトヒドロキシドを用いた場合に關して若干具体的に述べれば
- 25 30 次の通りである。
- dL体の化合物(I)をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、これに当量のキニン・メトヒドロキシド水溶液を添加し、次いでこの混合液を減圧濃縮すれば対応する化合物のN-メチルキニウム塩がアモルファス状物質として得られる。このアモルファス状物質をメタノール、エタノール、イソブロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、放置すれば結晶が生成する。この結晶を濾取し、再結晶させればd体
- 35 40 の化合物のN-メチルキニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理し、常法により有機溶媒から再結晶させればd体の化合物(I)が得られる。一方、このd体の化合物の塩を濾別した母液を濃縮すれば1体を主成分とする化合物のN-メ

チルキニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理すれば1体を主成分とする化合物の結晶が得られる。この結晶をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒に再び溶解させ、これに当量のシンコニン・メトヒドロキシド水溶液を添加し、この混液を減圧濃縮すれば1体を主成分とする化合物のN-メチルシンコニウム塩が得られる。この塩をメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、放置して得られる結晶を濾取し、再結晶させれば1体の化合物のN-メチルシンコニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理し、常法により有機溶媒から再結晶させれば1体の化合物(I)が得られる。

上記の方法は、光学分割剤として先ずキニン・メトヒドロキシドを用いてd体を得、次いでシンコニン・メトヒドロキシドを用いて1体を得る方法であるが、これとは逆の態様であつても差し支えない。

尚、式IV、V又はI-Bにて示される化合物を上記と同様な方法で光学分割して、それぞれのd体及び1体を得、これら原料としてルートBに示される合成を行うことにより式I-A、I-C及びI-Dにて示される化合物のd体及び1体をそれぞれ得ることができる。

(発明の効果)

本発明による化合物(I)、特にそのd体及びdl体、就中d体は優れたアルドース還元酵素阻害作用を有しており、毒性も極めて低い。従つて、本発明は難治性疾患とされてきた糖尿病合併症の予防及び治療用薬物として極めて有用な化合物をもたらす。

(医薬とする場合の剤型及び投与量)

本発明による化合物又はその塩を有効成分として製剤化する場合の剤型に格別の制限はない。従つて錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤等の固形製剤になすこととも、溶液、懸濁液、乳剤等の液状製剤になすこともでき、これらの製剤化は常法により行うことができる。

固形製剤になす場合には澱粉、乳糖、グルコース、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等の賦形剤を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を用いることができる。液状製剤に

なす場合には安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。

本発明による化合物又はその塩の投与量はその種類、剤型、疾患の程度、患者の年齢等の факторに依存するが、成人に対して通常0.1-500mg/day程度、殊に1-150mg/day程度が適当である。

(実施例等)

次に、製造例、薬効薬理試験例及び製剤例に関する本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

参考例 1

dL-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラノ-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸

シアノ化カリウム16.1g (0.248mol) と、炭酸アンモニウム71.4g (0.744mol) と、6-フルオロー-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸26.0g (0.124mol) と、水237mlとの混合物を65-70°Cにおいて24時間攪拌した。反応混合物を、次いで80-90°Cにおいて15分間加熱攪拌した後に室温まで冷却させ、濃塩酸を添加して酸性になり、析出した結晶を濾取することにより6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のジアステレオマー混合物(5:1)を淡黄色結晶として30.6g得た。

この結晶を水から再結晶させることにより所望化合物の單一ジアステレオマーハ20.4g (収率: 58.8%)を得た。

融点: 294-298°C (分解)

IRスペクトル (ν_{KBr}) cm^{-1} :

1770, 1750, 1720

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.88-2.80(2H, m)

5.23 (1H, dd)

6.83-7.38(3H, m)

8.37 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/CI) m/z :

280(M⁺), 262, 234, 219

元素分析 (C₁₂H₉FN₂O₅):

計算; C51.43, H3.24, N10.00

実測; C51.15, H3.28, N 9.98

参考例 2

dl-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾピラ
ン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキ
サミド

a) 参考例1に記載の方法により得た6-フル
オロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ
ースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イ
ミダゾリジン]-2-カルボン酸の単一ジア
ステレオマーティー 150g (0.536mol) をビリジン
1.0リットルに溶解させた溶液を冷却して10°C
以下になる。この冷溶液にテトラクロルシラン
66.6g (0.392mol) と10°C以下の温度で添加
し、15分間攪拌した。次いで、10°C以下の温度
でアンモニアガスを過剰量導入し、この溶液を
室温で12時間攪拌した。得られた反応溶液をメ
タノール3.0リットル中に注加し、不溶物を濾
去し、濾液を留去させて得た残渣に水1.2リッ
トルを添加し、1時間攪拌し、生成した結晶を
濾取した。この結晶をメタノールから再結晶さ
せることにより所望化合物を110g (収率:
73.2%) 得た。

融点: 286-300°C (分解)

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹:

1770, 1720, 1670

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.83-2.67(2H, m)

5.17 (1H, dd)

6.93-7.33(3H, m)

7.57, 7.80(2H, brs)

8.47 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/ DI) m/z:

279(M⁺), 262, 235, 219

元素分析 (C₁₂H₁₀FN₃O₄):

計算; C51.62, H3.61, N15.05

実測; C51.79, H3.58, N14.98

b) 参考例1に記載の方法により得た6-フル
オロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ
ースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イ
ミダゾリジン]-2-カルボン酸のジアステレ
オマー混合物 (5:1) 29.9g (107mmol) を

ビリジン320mlに溶解させ、テトラクロルシラ
ン20.7g (122mmol) と過剰量のアンモニアガ
スとを上記のa) 項と同様の方法で添加した。

以下、上記のa) 項と同様に処理して得られた
5 結晶をエタノールから再結晶させることにより上
記のa) 項に記載の物性を有する所望化合物を
14.4g (収率: 48.5%) 得た。

尚、この再結晶母液から所望化合物の他方のジ
アステレオマーティーが結晶として得られ、この物質
10 は下記の物性を有していた。

融点: 285-295°C (分解)

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹:

1765, 1724, 1660

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.95-2.68(2H, m)

4.55 (1H, dd)

6.83-7.48(3H, m)

7.58, 7.81(2H, brs)

8.98 (1H, brs)

11.18 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/ DI) m/z:

279(M⁺), 236, 193, 192, 165

元素分析 (C₁₂H₁₀FN₃O₄):

計算; C51.62, H3.61, N15.05

実測; C51.57, H3.62, N15.01

尚、融点が286-300°C (分解) の化合物と、融
点が285-295°C (分解) の化合物とについて薬理
活性 (ポリオール蓄積抑制率) を調べたところ、前者
は後者の10倍以上活性の高いことが判明した。

30 製造例 1

dl-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソ
ースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキ
サミドの分割

35 a) d体の製造

参考例2に記載の方法により得た化合物であ
つて融点が286-300°C (分解) であるdl-6-
フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキ
ソースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4,
4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド
10.0g (35.8mmol) をメタノール500mlに懸濁
させ、氷冷攪拌下にキニン・メトヒドロキシド
水溶液 (36.0mmol) [” J. Am. Chem. Soc.”,
Vol.63, page1368(1941)] を滴加した。この

混合物を室温で2.0時間攪拌した後に濃縮凝固させて得た淡黄色アモルファスをエタノール150mlに溶解させ、全量が100mlになるまで減圧濃縮し、2日間放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルキニウム・d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド塩を5.02g得た。

融点：240-241°C (分解)

旋光度：[α D° +14.3°(メタノール)

元素分析 (C₂₂H₂₄FN₅O₅)：

計算；C64.17, H5.87, N11.34

実測；C63.82, H5.87, N11.33

このようにして得られたN-メチルキニウム塩4.78g (7.74mmol) をエタノール17.0mlと水4.1mlの混液に溶解させ、氷冷下に1N塩酸水溶液8.00mlを添加した後に室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固させて得た結晶性残渣に水97.0mlを添加し、室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望のd体を1.3g得た。

融点：290-291°C (分解)

旋光度：[α D° +167°(メタノール)

元素分析 (C₁₂H₁₆FN₂O₄)：

計算；C51.62, H3.61, N15.05

実測；C51.73, H3.51, N14.99

b) 1体の製造

上記のa項においてはN-メチルキニウム塩の結晶を濾取しているが、この一次結晶を濾別した母液を濃縮乾固させればアモルファス残渣が得られる。この残渣をエタノール40mlと水10mlの混液に溶解させ、氷冷攪拌下に1N塩酸水溶液19.0mlを滴加し、室温で1時間攪拌した。この溶液を濃縮乾固させて得られた結晶性残渣に水220mlを添加し、室温で一夜攪拌し、析出した結晶(4.88g)を濾取した。この結晶2.84g (10.2mmol) をエタノール100mlに懸濁させ、氷冷攪拌下にシンコニン・メトヒドロキシド水溶液(11.0mmol) [”J.Am.Chem.Soc.”, Vol.41, page2090(1919)] を滴加した。この混合物を室温で2時間攪拌した後に濃縮凝固さ

5

10

15

20

25

30

35

40

せて得たアモルファス残渣をイソプロパノール28.0mlに溶解させて2日間放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルシンコニウム・1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド塩を2.49g得た。

融点：242-243°C (分解)

旋光度：[α D° +20.1°(メタノール)

元素分析 (C₂₂H₂₄FN₅O₅)：

計算；C65.40, H5.83, N11.92

実測；C65.07, H5.84, N11.82

このようにして得られたN-メチルシンコニウム塩をエタノール10mlと水2mlの混液に溶解させ、氷冷下に、1N塩酸水溶液4.5mlを滴加した後に室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固させて得た結晶性残渣に水3.5mlを添加し、室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望の1体を880mg得た。

融点：290-293°C (分解)

旋光度：[α D° +169°(メタノール)

元素分析 (C₁₂H₁₆FN₂O₄)：

計算；C51.62, H3.61, N15.05

実測；C51.69, H3.52, N14.99

参考例 3

d1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメチルエステル

a) 参考例1に記載の方法により得たd1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の単一ジアステレオマーマー体20.4g (72.9mmol) をメタノール765mlに溶解させ、更にこの溶液に濃硫酸20.0mlを添加し、次いで1.5時間還流させた。反応溶液の冷後に、析出した結晶を濾取し、乾燥させることにより所望化合物を20.0g (収率：93.4%) 得た。

融点：291°C

IRスペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹：

1790, 1745, 1730

17

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.92-2.85(2H, m)
 3.80 (3H, s)
 5.40 (1H, dd)
 7.00-7.43(3H, m)
 8.43 (1H, brs)
 11.10 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

294(M⁺), 262, 234, 219, 192, 164, 137元素分析 (C₁₂H₁₁FN₂O₄):

計算; C53.06, H3.77, N9.52
 実測; C53.07, H3.62, N9.56

参考例 4

dl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオンテトラヒドロフラン100ml中にリチウムアルミニウムヒドрид2.3g (0.06mol) を添加して5℃に冷却させ、この溶液に、参考例3に記載の方法により得られたdl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2', 5'-ジオキソースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸メチルエステル11.7g (0.04mol) を懸濁させたテトラヒドロフラン100ml溶液を5℃で添加し、得られた混合物を15-20℃で20時間攪拌した後に氷水300ml中に注加した。この溶液のPHを塩酸水溶液で1.0に調整した後に酢酸エチルにてこの溶液を抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後に濃縮乾固させた。得られた残渣をメタノールから再結晶させることにより所望化合物を8.7g (収率: 82.0%) 得た。

融点: 224-225℃ (分解)

IRスペクトル (ν_{max}^{KBr}) cm⁻¹:

3360, 1760, 1720

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.70-2.40(2H, m)
 3.50-3.86(2H, m)
 4.50-4.96(1H, m)
 4.50-5.20(1H, m)
 6.80-7.47(3H, m)
 8.46 (1H, brs)
 11.00 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

266(M⁺), 248, 228

(9)

18

元素分析 (C₁₂H₁₁FN₂O₄):

計算; C54.14, H4.16, N10.52
 実測; C53.98, H4.34, N10.35

製造例 2

5 dl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオンの分割

a) d体の製造

10 15 参考例4に記載の方法により得たdl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン25.0g (93.9mmol) をエタノール2.5リットルに溶解させ、氷冷攪拌下にキニン・メトヒドロキシド水溶液 (96.1mmol) を適加し、次いで室温で1時間攪拌した後に溶媒を減圧留去させて残渣66.0gを得た。この残渣をメタノールから2回再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルキニウム・d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロー-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン塩を16.4g得た。

融点: 235-237℃ (分解)

旋光度: [α]_D²⁰+5.7°(メタノール)元素分析 (C₂₃H₃₇FN₄O₆):

計算; C65.55, H6.17, N9.27
 実測; C65.64, H6.33, N9.28

このようにして得られたN-メチルキニウム塩16.0g (26.5mmol) を酢酸エチル610mlと水17mlの混液に添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら16.0%塩酸水溶液17.0mlを滴加し、次いでこの混合物を30分間攪拌した。

35 有機層を分取し、水層については更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得た。この残渣をエタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望のd体を6.32g得た。

40 融点: 188-189℃

旋光度: [α]_D²⁰+222°(メタノール)元素分析 (C₁₂H₁₁FN₂O₄):

計算; C54.14, H4.16, N10.52
 実測; C54.29, H4.25, N10.53

b) 1体の製造

上記のa) 項においてN-メチルキニウム塩の再結晶時に得られた母液を減圧濃縮すれば残渣が得られる。この残渣に酢酸エチル1.25リットルと水35mlの混液を添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら16%塩酸水溶液35.0mlを滴加し、次いでこの混合物を30分間攪拌した。有機層を分取し、水層については更に酢酸エチル抽出した。両有機層を合併し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて結晶性残渣を得た。

この残渣11.3g (42.4mmol) をエタノール200mlに溶解させ、氷冷攪拌下にシンコニン・メトヒドロキシド水溶液(46.4mmol)を滴加し、室温で1時間攪拌し、次いで溶媒を留去させ、得られた残渣をエタノールにより結晶化させて濾取した。この結晶をエタノールから再結晶させることにより下記の物性を有するN-メチルシンコニウム・1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン塩を15.6g 得た。

融点: 244-246°C (分解)

旋光度: [α]D²⁵ +3.8°(メタノール)

元素分析 (C₂₂H₃₅FN₄O₅):

計算; C66.88, H6.14, N9.75

実測; C67.04, H6.32, N9.82

このようにして得られたN-メチルシンコニウム塩15.0g (26.1mmol) を酢酸エチル610mlと水17.0mlの混液に添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら16.0%塩酸水溶液17.0mlを滴加し、この混合物を30分間攪拌した。

有機層を分取し、水層については更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後に溶媒を留去させ、得られた残渣をエタノールから再結晶させることにより下記の物性を有する所望の1体を6.31g 得た。

融点: 188-189°C (分解)

旋光度: [α]D²⁵ -231°(メタノール)

元素分析 (C₁₂H₁₁FN₂O₄):

計算; C54.14, H4.16, N10.52

実測; C54.31, H4.15, N10.54

参考例 5

dl-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン
参考例4に記載の方法により得られたdl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン2.66g (10mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解させ、塩化チオニル1.19g (10mmol) を添加し、室温で2時間、次いで80-85°Cで4時間攪拌した。反応溶液を氷水100ml中に注加し、析出する結晶を濾取し、この結晶に酢酸エチル70ml及び水50mlを添加して酢酸エチル抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて得た淡黄色残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)により精製することにより所望化合物を2.42g (収率: 85.1%) 得た。

融点: 212-214°C

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δppm:

1.86-2.43(2H, m)

3.90-4.30(2H, m)

4.76-5.23(1H, m)

6.90-7.40(3H, m)

8.46 (1H, brs)

10.00-11.50(1H, br)

Massスペクトル (EI/CI) m/z:

284(M⁺), 248, 219, 205, 177, 164, 137

元素分析 (C₁₂H₁₀ClFN₂O₄):

計算; C50.63, H3.54, N9.84

実測; C50.77, H3.40, N9.71

製造例 3

d-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン
製造例2に記載の方法により得られたd-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン600mg (2.25mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド3.00mlに溶解させ、塩化チオニル0.170ml (2.39mmol) を添加し、室温で3時間、次いで80°Cで3時間攪拌した。

その後参考例5におけると同様に処理すること

により所望化合物を461mg (収率: 71.8%) 得た。

融点: 239-240°C

旋光度: $[\alpha]_D^20 +216^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$):

計算: C50.63, H3.54, N9.84

実測: C50.72, H3.49, N9.94

製造例 4

1-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例 3 に記載の方法と同様にして、但し製造例 2 に記載の方法により得られた 1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 600mg (2.25mmol) を出発物質として用いることにより、所望化合物を492mg (収率: 76.6%) 得た。

融点: 239-240°C

旋光度: $[\alpha]_D^20 -217^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$):

計算: C50.63, H3.54, N9.84

実測: C50.46, H3.34, N9.86

製造例 5

dl-2-ブロモメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

参考例 4 に記載の方法により得られた dl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 3.60g (13.5mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 28.0ml に溶解させ、この溶液に臭化チオニル 3.47g (16.7mmol) を添加し、室温で 2 時間、次いで 80°C で 1.5 時間攪拌した。得られた反応溶液を氷水 40ml 中に注加し、30 分間攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た残渣をアセトン / n-ヘキサンから再結晶させることにより所望化合物を 3.40g (収率: 77.3%) 得た。

融点: 209-211°C

IR スペクトル: (ν_{max}^{KBr}) cm^{-1} :

1780, 1740, 1495

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.85-2.43(2H, m)

3.73-4.03(2H, m)

4.73-5.20(1H, m)

6.83-7.47(3H, m)

5 8.53 (1H, brs)

11.05 (1H, brs)

元素分析 ($C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$):

計算: C43.79, H3.06, N8.51

実測: C43.67, H3.02, N8.48

10 製造例 6

d-2-ブロモメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例 2 に記載の方法により得られた d-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 2.00g (7.51mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 15.0ml に溶解させ、臭化チオニル 0.640g (8.27mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌し、次いで 1.5 時間還流した。

得られた反応溶液を氷水 67.0ml 中に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1/1) により精製した。この溶出液を留去させ、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶させることにより所望化合物を 1.74g (収率: 70.4%) 得た。

融点: 226-227°C

旋光度: $[\alpha]_D^20 +193^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$):

計算: C43.79, H3.06, N8.51

実測: C43.75, H2.80, N8.63

35 製造例 7

1-2-ブロモメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

製造例 6 に記載の方法と同様にして、但し製造

40 例 2 に記載の方法により得られた 1-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン 2.00g (7.51mmol) の出発物質として用いることにより、所望化合物

を1.81g (収率: 73.3%) 得た。

融点: 226-227°C

旋光度: $[\alpha]^{20} - 193^\circ$ (メタノール)

元素分析 ($C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$):

計算: C43.79, H3.06, N8.51

実測: C43.50, H2.81, N8.53

製造例 8

dl-6-フルオロー-2-フルオロメチル-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオンアルゴン雰囲気下にテトラヒドロフラン15mlを-50°Cに冷却し、ジエチルアミノサルファトリフルオライド4.09g (25mmol) 及び参考例4に記載の方法により得られたdl-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルースピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン3.99g (15mmol) のテトラヒドロフラン80ml溶液を、上記の冷テトラヒドロフラン溶液に-50°C以下の温度条件下に滴加した。得られた反応混合物の温度を徐々に25°C迄昇温させ、25-30°Cで4.5時間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去させ、得られた残渣に冰水及び酢酸エチルを添加して酢酸エチル抽出した。分取した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た褐色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) で精製することにより所望化合物を1.43g (収率: 35.6%) 得た。

融点: 183-185°C

IRスペクトル: ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1780, 1730, 1495

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.83-2.43(2H, m)

3.90-5.47(3H, m)

6.80-7.43(3H, m)

8.50 (1H, brs)

11.03 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

268(M⁺), 248, 219, 205, 197, 192, 177, 164, 137

参考例 6

dl-2-アジドメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン

参考例5に記載の方法により得られたdl-2-クロロメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン4.26g (15mmol) と、沃化ナトリウム600mg (4mmol) と、アジ化ナトリウム1.47g (23mmol) とをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに添加し、この溶液を1.5時間還流させた後に50mlの氷水中に注加した。生成した結晶を濾取し、この結晶に水及び酢酸エチルを添加して酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより所望化合物を3.06g (収率: 70.1%) 得た。

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

2.00-2.40(2H, m)

3.56-3.93(2H, m)

4.83-5.26(1H, m)

6.86-7.50(3H, m)

8.48 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル (EI/DI) m/z:

291(M⁺), 248, 192

製造例 9

dl-2-アミノメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン20%Pd-C0.6g を50%含水エタノール20mlに懸濁させ、参考例6に記載の方法により得られたdl-2-アジドメチル-6-フルオロー-2, 3-ジヒドロスピロ [4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2', 5'-ジオン3.0g (10mmol) を溶解させたエタノール160ml溶液を上記のPd-C懸濁液に添加し、常圧下に室温で16時間接触還元させた。

次いで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶させることにより所望化合物を2.5g (収率: 84.0%) 得た。

融点: 231-233°C (分解)

IRスペクトル: ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1775, 1725

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm:

1.67-2.67(2H, m)

平成 4. 6. 25 発行

(13)

特公 平 3-72227

25

2.80 (2H, d)
 4.33-5.00(1H, m)
 4.83-6.00(1H, br)
 6.77-7.43(3H, m)

Massスペクトル (EI/CI) m/z :
 265(M⁺), 248

薬効薬理試験例 1

(アルドース還元酵素阻害作用)

Kador 等の方法 [P. F. Kador 及び N. E. Sharples "Biophys. Chem.", Vol.8, page 81 (1978)] に準拠して、本発明による化合物、本明細書の参考例に開示されている化合物 [参考例に開示されている化合物は本出願人の出願に係る特開昭60-41234(特開昭61-200991)において既に具体的に開示されているものである] 及び類似の構造を有する対照としての公知化合物に関してアルドース還元酵素阻害活性を測定した結果は下記の表 1 に示される通りであつた。

尚、表 1 中において、「IC₅₀」とはアルドース還元酵素の50%阻害濃度を意味している。

表 1

被験化合物	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁷ M)
<u>本発明</u>	
製造例1-a	0.14
3	0.47
4	29
5	1.3
6	0.68
7	27
<u>参考例</u>	
2	0.32
5	0.90
<u>対照</u>	
A	3.9
B	2.0
D	2.6

A: 6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭53-53653における代表的化合物)、

B: d-6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開

26

昭53-144575における代表的化合物)、
 D: 6-フルオロ-2-メチルースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン(特開昭57-45185及び同58-213717における代表的化合物)。

薬効薬理試験例 2

(ガラクチトール蓄積抑制作用)

体重50g前後のSD系雄性ラットを実験動物として、30%ガラクトース含有粉末食の給餌下に本発明による化合物、参考例による化合物並びに類似の構造を有する公知化合物を1日1回0.4-50mg/kgの用量で強制的に経口投与した。ガラクトース食給餌の9日目(上記の化合物の最終投与から1日後)に実験動物の坐骨神経を摘出してガラクチトールの蓄積量を測定した。結果は下記の表2に示されている通りであつた。

尚、表2中において「ED₅₀」とは化合物無投与群におけるガラクチトール蓄積に対する50%抑制用量 (mg/kg) を意味している。

20

表 2

被験化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
<u>本発明</u>	
製造例1-a)	1.3
3	0.6
5	7.2
6	2.2
<u>参考例</u>	
2	3.3
5	1.3
<u>対照</u>	
A	36.6
B	18.0
E	>36.0

30

35

対照化合物A:

dI-6-フルオロ-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン{この化合物はdI-6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオンとも称され、特開昭53-53653における代表的化合物である}

(14)

27

対照化合物B:

d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオニン(この化合物はd-6-フルオロースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオニンとも称され、特開昭53-144575における代表的化合物である)

対照化合物C:

6-フルオロ-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,5'-チアゾリジン]-2',4'-ジオニン(この化合物は特開昭60-13774における代表的化合物である)

薬効薬理試験例 3

(肝薬物代謝酵素誘導作用試験)

肝薬物代謝酵素誘導作用は、化学物質と生体との相互作用において、当該化学物質の効力のみならず、併用される他の薬剤の効力をも減弱させることが知られている。

本発明は糖尿病合併症の予防乃至治療薬を提供することを最終的な目的としており、実際の投与に際しては他剤との併用が必須とされる。従って代表的な肝薬物代謝酵素であるチトクロームP-450に対する誘導作用を調べた。

即ち、体重130g前後のSD系雄性ラットを実験動物とし、被験化合物を1日1回1-100mg/kgの用量で強制的に経口投与し、最終投与の24時間後にラットの肝臓を摘出し、Omura等の方法[T. Omura 及び R. Sato "J. Biol. Chem.", Vol.239, Page2370(1964)]に準拠して、被験化合物によるチトクロームP-450の誘導量を測定した。

結果は下記の表3に示される通りであつた。

尚、表3中において「ID₅₀」とは、正常ラットのチトクロームP-450酵素活性に対する30%誘導用量を意味している。

5

10

15

20

25

30

35

28

表 3

被験化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
本発明 製造例1-a)	>100
5	69
参考例 2	>100
5	6.0
対照 D	2.0

対照化合物D:

d1-6-フルオロ-2-メチル-2,3-ジヒドロースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオニン(この化合物はd1-6-フルオロ-2-メチルースピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオニンとも称され、特開昭57-45185及び同58-213717における代表的化合物である)

薬効薬理試験例 4

(急性毒性)

本発明による化合物の内の代表的なものについて経口投与での急性毒性試験を行った結果は下記の表4に示されている通りであり、本発明による化合物は使用安全性において極めて優れていることが判明した。

表 4

被験化合物	動物	LD ₅₀ (mg/kg)
製造例 1-a)	ラット♂	>5000
1-a)	ラット♀	>5000
3	ラット♂	4500-5000
6	ラット♂	4500-5000

考 察

上記の薬効薬理試験例に示された結果を総合して判断すれば明かな通り、本発明によるヒダントイソビラン化合物、特にd-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カ

平成 4. 6. 25 発行

特公 平 3-72227

(15)

29

ルボキサミド(製造例 1-a による化合物)は、類似構造を有する他の化合物と比較する場合に有意に優れている。

即ち当該化合物は、

アルドース還元酵素阻害活性に関して、他の最も強力な化合物である参考例 2 に記載の化合物 [特願昭60-41234(特開昭61-200991)] と比較する場合にも 2 倍以上であり、公知の類似化合物と比較する場合には 15 倍以上に達し、

ポリオール蓄積抑制作用に関しては、更に優れたものが本発明の他の化合物としてあり(製造例 3)、又比肩するものが参考例 5 の化合物として存在するが、充分に強力であり、公知の類似化合物と比較する場合には 15 倍以上に達し、

これらのこととは糖尿病合併症の予防乃至治療に際して投与量を低下せしめ得ることを意味し、又毒性が低いこと(LD_{50} : 5000mg/kg 以上)と相俟つて使用安全性を著しく高め、

更に、肝薬物代謝酵素誘導作用が極めて低く、このことは難治性疾患であり、治療期間が長期にわたり且つ他剤との併用が必須とされる糖尿病合併症の予防や治療に際して連投しても、この化合物の薬効に減弱を生じたり、併用される他剤の薬効の減弱を抑制し得ることを意味している。

従つて、上記の化合物は糖尿病合併症の予防や

5

10

15

20

25

治療剤の有効成分として極めて有望である。

製剤例 1

(錠剤)

下記の諸成分を配合し、常法により打錠して、活性成分を 1 錠当たり 50mg 含有する経口投与用錠剤を得た。

尚、本発明による化合物の配合量を変することにより、1 錠当たりの活性成分含有量を 1.0, 4.0, 5.0, 10, 25, 100mg 等に設定することができる。

成 分

成 分	配合量
活性成分(製造例 1-a の化合物)	50(g)
クエン酸ナトリウム	25
アルギニン	10
ポリビニルピロリドン	10
ステアリン酸マグネシウム	5

製剤例 2

(カプセル剤)

下記の諸成分を配合し、常法によりカプセルに充填して 1 カプセル当たり活性成分を 10mg 含有する経口投与用カプセル剤を得た。

成 分

成 分	配合量
活性成分(製造例 3 の化合物)	10(g)
乳 糖	70
トウモロコシ澱粉	20